



# **Repercussões Retinianas na Doença de Alzheimer**

**João Paulo Pedrosa Branco da Cunha**

**Orientador: António Castanheira Dinis, Professor Doutor**

**Orientadora: Carlota Louro, Professora Doutora**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina,  
na Especialidade de Oftalmologia  
na NOVA Medical School / Faculdade de Ciências Médicas**

**2017**



*“Não conheço nenhuma outra razão para amar senão amar.”*

*Fernando Pessoa*

Para a Ana, a Maria e a Madalena

*“A paciência é a mais nobre e gentil das virtudes.”*

William Shakespeare



## **PREFÁCIO**

É do conhecimento geral que o ser humano tem atualmente, em média, o dobro da longevidade de outros tempos, e não é necessário recuar muito na História da Humanidade.

No início do século XX, era incomum as pessoas ultrapassarem a idade de setenta anos. A melhoria da alimentação e dos cuidados de higiene, as vacinas, os antibióticos e a acessibilidade aos cuidados de saúde, foram alguns dos fatores que contribuíram para o aumento da população idosa em quase todas as regiões do mundo. Mas, à medida que a população idosa se tornou mais numerosa, passou a ser suscetível a doenças outrora consideradas raras, como as doenças malignas ou as doenças degenerativas.

Estudos epidemiológicos prevêem que as doenças neurodegenerativas (demências, doença de Parkinson, doenças do neurónio motor, entre outras) ultrapassem as doenças malignas como segunda causa de morte nos idosos em 2040.

Torna-se cada vez mais difícil, mas também mais premente proporcionar aos idosos a possibilidade de prolongar a sua autonomia, independência e dignidade. A medicina atual e os seus profissionais têm dificuldade em lidar com a morte ou a inexistência de cura.

Uma vez diagnosticada a doença de Alzheimer e explicado o seu prognóstico será necessário enfrentar com coragem o destino, mas existe ainda a possibilidade de, pelo menos em estádios iniciais desta doença, o doente ter a liberdade de ser autor da sua própria vida, de preservar a autonomia, a possibilidade de consentir participar num estudo. A todos os que participaram neste estudo exprimo a minha gratidão e a esperança de que em breve possamos todos juntos alterar a abordagem e até o prognóstico desta doença.



## AGRADECIMENTOS

No ano em que completo 25 anos de dedicação profissional à Oftalmologia, entrego a minha tese de doutoramento em Medicina realizada na *NOVA Medical School*. Abraçar esta tarefa só foi possível graças ao entusiasmo, colaboração e companheirismo de muitas pessoas com quem tive a honra de privar.

Ao Professor Doutor António Castanheira Dinis, meu orientador, pelo apoio dado desde o mestrado em Neuroftalmologia, pelos seus prestigiados conselhos e pelas conversas inacabadas que se proporcionaram ao longo destes últimos anos.

À Professora Doutora Carlota Louro, minha coorientadora, por toda a sua dedicação, disponibilidade e valorosas apreciações construtivas.

À Professora Doutora Ana Luísa Papoila pelos ensinamentos e apoio estatístico incansáveis, que muito contribuíram para a realização deste trabalho e publicação dos diferentes artigos originais.

À Professora Doutora Joana Ferreira pelo apoio incondicional e pela presença constante neste projeto, do princípio ao fim. A sua dedicação e partilha de tarefas, mas sobretudo, a sua amizade inabalável tornaram possível a concretização desta tese dentro dos prazos almejados.

À Dra. Rita Almeida e à Dra. Helena Águas pela colaboração imprescindível para a realização deste estudo, pela confiança e pelos esclarecimentos especializados.

À Dra. Marta Alves pela disponibilidade e pelo apoio estatístico indispensável para a obtenção dos resultados e conclusões deste estudo.

Institucionalmente, agradeço à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa e aos Coordenadores do Doutoramento em Medicina, Professora Doutora Ana Félix e Professor Doutor Roberto Palma dos Reis, pelo apoio prestado sempre que necessário.

A todos os profissionais do Serviço de Oftalmologia do Centro Hospitalar de Lisboa Central, incluindo os recentes Diretores Dr. Pita Negrão e Dr. Miguel Trigo, Assistentes Hospitalares, Internos do Internato de Formação Específica em Oftalmologia, Técnicos Superiores de Ortopia, Enfermeiros, Assistentes Técnicos e Operacionais, pelo apoio que tornou possível concretizar este projeto.

Ao Ortopista Gonçalo Agudo e ao Engenheiro Bruno Oliveira Santos, pela disponibilidade para a execução de todos os exames complementares e tratamento de dados sempre que solicitado.

Aos amigos e colegas Dr. Arnaldo Santos, Dra. Margarida Marques, Dra. Rita Proença, Dr. Duarte Amado, Dr. André Vicente, Dr. Lívio Costa, Dr. Nuno Moura-Coelho e Dra. Diana Melancia que com amizade e dedicação colaboraram na realização de tantas tarefas e outros tantos momentos de descontração.

Reforço a minha gratidão à Dra. Joana Ferreira, ao Dr. Arnaldo Santos e à Dra. Rita Proença pela relação de fraternidade e pela juventude que me contagiam.

Aos pais, irmãos, sogros, cunhados, sobrinhos e amigos por acreditarem e pela amizade.

À Ana, à Maria e à Madalena, queridas mulher e filhas pelo amor...



## ÍNDICE GERAL

<b>CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>1. DOENÇA DE ALZHEIMER .....</b>	<b>21</b>
1.1. Introdução .....	21
1.2. Epidemiologia e impacto socioeconómico .....	22
1.3. Diagnóstico .....	23
<b>2. SISTEMA VISUAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER .....</b>	<b>26</b>
2.1. Neuropatologia do sistema visual na doença de Alzheimer .....	26
2.2. Semiologia oftalmológica na Doença de Alzheimer.....	28
2.2.1. Acuidade Visual.....	28
2.1.2. Campo Visual .....	28
2.1.3. Sensibilidade ao Contraste .....	29
2.1.4. Visão Cromática .....	29
2.1.5. Alterações na perceção de profundidade e de movimento .....	29
2.1.6. Alterações da motilidade ocular extrínseca .....	30
2.1.7. Alterações da motilidade ocular intrínseca .....	30
2.1.8. Testes eletrofisiológicos .....	30
2.1.9. Oftalmoscopia, retinografia e angiografia fluoresceínica .....	32
3. Tomografia de coerência ótica.....	33
3.1. Tomografia de coerência ótica na doença de Alzheimer .....	34
<b>CAPÍTULO II – OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
1. OBJETIVO GERAL .....	37
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	37
3. HIPÓTESES DE ESTUDO .....	38
<b>CAPÍTULO III – MÉTODOS.....</b>	<b>39</b>
1. LOCAL DE EXECUÇÃO.....	39
2. AMOSTRA.....	40
3. CONSENTIMENTO INFORMADO.....	41
4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	42
5. DESENHO EPIDEMIOLÓGICO E PLANEAMENTO .....	43
6. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO.....	44
6.1. Avaliação neurológica .....	44
6.2. Acuidade visual .....	45

6.3.	Pressão intraocular.....	45
6.4.	Pressão arterial média.....	45
6.5.	Tomografia de coerência ótica - <i>Spectral Domain</i> .....	45
6.5.1.	<i>Retinal nerve fiber layer</i> peripapilar .....	46
6.5.2.	Camadas da retina.....	47
6.5.3.	Espessura da coroideia .....	49
7.	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	50
CAPÍTULO IV – RESULTADOS .....		51
1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO.....	51
2.	CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS DOS GRUPOS .....	52
2.1.	Espessura da <i>retinal nerve fiber layer</i> no Grupo Doença de Alzheimer versus Grupo Controlo .....	52
2.2.	Espessura macular da retina por camadas e setores no grupo doença de Alzheimer versus grupo de controlo .....	57
2.3.	Espessura da coroideia .....	69
2.3.1.	Espessura da coroideia: grupo doença de Alzheimer versus grupo de controlo	69
2.3.2.	Espessura da coroideia : Grupo Doença de Alzheimer <i>versus</i> Grupo Controlo	275
CAPÍTULO V – DISCUSSÃO .....		77
CAPÍTULO VI – CONCLUSÕES.....		87
CAPÍTULO VII – PERSPETIVAS FUTURAS.....		89
BIBLIOGRAFIA.....		91

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Espessura da <i>retinal nerve fiber layer</i> peripapilar obtida pelo programa <i>RNFL Single Exam Report OU with FoDi™ (Spectralis Heidelberg®)</i> num indivíduo sem doença de Alzheimer.....	46
<b>Figura 2</b> - Segmentação automática das camadas retinianas. <i>RT</i> - <i>Retina Total</i> , <i>RNFL</i> - <i>Retinal Nerve Fiber Layer</i> , <i>GCL</i> - <i>Ganglion Cell Layer</i> , <i>IPL</i> - <i>Inner Plexiform Layer</i> , <i>INL</i> - <i>Inner Nuclear Layer</i> , <i>OPL</i> - <i>Outer Plexiform Layer</i> , <i>ONL</i> - <i>Outer Nuclear Layer</i> , <i>RPE</i> - <i>Retinal Pigment Epithelium</i> e <i>PR</i> - <i>Photoreceptor</i> ). .....	47
<b>Figura 3</b> - Esquema representativo do mapa de espessura macular obtido a partir do <i>Spectral Domain-Optical Coherence Tomography</i> (protocolo <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> ). <i>RT</i> – <i>Retina Total</i> ; <i>C</i> (1 mm central), <i>S3</i> (Superior 1 - 3 mm), <i>S6</i> (Superior 3- 6 mm), <i>T3</i> (Temporal 1 - 3 mm), <i>T6</i> (Temporal 3 - 6 mm), <i>I3</i> (Inferior 1 - 3 mm), <i>I6</i> (Inferior 3 - 6 mm), <i>N3</i> (Nasal 1 - 3 mm) e <i>N6</i> (Nasal 3 - 6 mm). .....	48
<b>Figura 4</b> - Medições da espessura da coroideia em 13 localizações: na zona subfoveal (A) e em intervalos de 500 µm até 1500 µm nasal (A), temporal (A), superior (B) e inferior (C) à fóvea. ....	49
<b>Figura 5</b> - Espessura da camada de fibras nervosas peripapilares obtida pelo programa <i>RNFL Single Exam Report OU with FoDi™ (Spectralis Heidelberg)</i> num caso do GDA. ....	52
<b>Figura 6</b> - Espessura macular (µm) da retina total (RT) comparação entre grupo controlo (GC) e grupo Doença de Alzheimer (GDA) nos 9 setores. Os resultados são expressos em média e desvio padrão (DP); valores p obtidos por modelos de regressão linear univariáveis. ....	57
<b>Figura 7</b> - Espessura da camada de células ganglionares (GCL) obtida pelo programa “ <i>fast macular</i> (Spectralis Heidelberg) com valores da média, desvio padrão e valor p por grupo. ....	62
<b>Figura 8</b> - Espessura da camada plexiforme interna (IPL) obtida pelo programa “ <i>fast macular</i> (Spectralis Heidelberg) com valores da média, desvio padrão e valor p por grupo. ....	64



## ÍNDICE DE QUADROS

<b>Quadro I</b> - Procedimentos realizados nas visitas.....	43
<b>Quadro II</b> - Características demográficas e clínicas por grupo .....	51
<b>Quadro III</b> – Comparação da camada de fibras nervosas peripapilares RNFL:.....	52
<b>Quadro IV</b> - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis. ....	53
<b>Quadro V</b> - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis .....	54
<b>Quadro VI</b> - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis .....	55
<b>Quadro VII</b> – Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis .....	56
<b>Quadro VIII</b> - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis .....	58
<b>Quadro IX</b> - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis .....	59
<b>Quadro X</b> - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis.....	60
<b>Quadro XI</b> – Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis .....	61
<b>Quadro XII</b> – Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis .....	63
<b>Quadro XIII</b> – Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis .....	65
<b>Quadro XIV</b> - Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis.....	66
<b>Quadro XV</b> - Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis .....	66
<b>Quadro XVI</b> - Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis.....	67
<b>Quadro XVII</b> - Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis.....	68
<b>Quadro XVIII</b> – Comparação da espessura da coróideia ( $\mu\text{m}$ ) entre o GDA e o GC, .....	69
<b>Quadro XIX</b> - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis .....	70
<b>Quadro XX</b> - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis .....	71
<b>Quadro XXI</b> - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis .....	72
<b>Quadro XXII</b> - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis .....	73
<b>Quadro XXIII</b> – Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis .....	74
<b>Quadro XXIV</b> - Características demográficas e clínicas dos 3 grupos.....	75
<b>Quadro XXV</b> – Comparação da espessura da coróideia ( $\mu\text{m}$ ) entre o GDA e o GC2, nas 13 localizações. .	75
<b>Quadro XXVI</b> - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis .....	76



## ABREVIATURAS

A $\beta$  -  $\beta$  Amilóide  
ADAS - Alzheimer's Disease Assessment Scale  
ADRDA - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association  
APP - Amyloid Precursor Protein  
CDR - Clinical Dementia Rating  
CGE - Corpo Geniculado Externo  
CGR - Células Ganglionares Retinianas  
Cohen's d - estatística d de Cohen  
CV – Campos Visuais  
DA - Doença de Alzheimer  
DCL - Défice Cognitivo Ligeiro  
DSM-V - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
DRT - Degenerescência Retrógrada Transináptica  
EC - Espessura da Coroideia  
EDI - Enhanced Depth Imaging  
ERG - Eletroretinograma  
ERGmf – ERG multifocal  
ERGp – ERG pattern  
FDG-PET – Fluorodeoxyglucose - Positron Emission Tomography  
FDT – Frequency Doubling Technology  
GC - Grupo controle  
GC2 - Grupo controle 2  
GCC - Ganglion Cell Complex  
GCL - Ganglion Cell Layer  
GDA - Grupo Doença de Alzheimer  
I3 - Setor Inferior 3 mm  
I6 - Setor Inferior 6 mm  
INL – Inner Plexiform Layer  
IPL – Inner Plexiform Layer  
IQR - Interquartil Range  
LCR – Líquido Cefalorraquidiano  
MAVC - Melhor Acuidade Visual Corrigida  
MMSE - Minimal Mental State Examination  
MoCA - Montreal Cognitive Assessment  
N3 - Setor Nasal 3 mm  
N6 - Setor Nasal 6 mm  
NFT - Neurofibrillary Tangles  
NIA-AA - National Institute on Aging-Alzheimer's Association

NINCDS - National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke  
NSQ - Núcleos Supraquiasmáticos  
OCT - Optical Coherence Tomography  
ONL – Outer Nuclear Layer  
OPL – Outer Plexiform Layer  
PAD - Pressão Arterial Diastólica  
PAM - Pressão Arterial Média  
PAS - Pressão Arterial Sistólica  
PEV – Potenciais Evocados Visuais  
PEVf – PEV flash  
PEVmo - PEV motion  
PEVp – PEV pattern  
PIO - Pressão Intraocular  
PR - Photoreceptors  
pTau - proteínas Tau  
Q – Índice de Qualidade  
RM - Ressonância Magnética  
RNFL - Retinal Nerve Fibre Layer  
RPE – Retinal Pigment Epithelium  
rS - correlação de Spearman  
RT - Retina Total  
S3 - Setor Superior 3 mm  
S6 - Setor Superior 6 mm  
SCN - Suprachiasmatic Nucleus  
SD-OCT – Spectral Domain-OCT  
SLO - Scanning Laser Ophthalmoscopy  
SNC - Sistema Nervoso Central  
SPSS - Statistical Package for the Social Science  
SS-OCT - Swept source-OCT  
T3 - Setor Temporal 3 mm  
T6 - Setor Temporal 6 mm  
TC - Tomografia Computorizada  
TD-OCT – Time Domain-OCT



## RESUMO

### Introdução

A doença de Alzheimer é uma doença degenerativa prevalente com grande impacto social. Trata-se da causa mais frequente de demência acima dos 65 anos e os sintomas visuais são relatados em estádios iniciais da doença, muito antes do diagnóstico estar claramente estabelecido. As alterações visuais descritas incluem dificuldades na leitura, em encontrar objetos, percepção de profundidade e do movimento, reconhecimento de cores e diminuição da sensibilidade ao contraste espacial. A disfunção visual da doença de Alzheimer foi atribuída durante muitos anos apenas às lesões no córtex visual primário e áreas corticais superiores. No entanto, evidências crescentes baseadas em estudos com modelos animais da doença de Alzheimer e em seres humanos demonstraram que a neurodegenerescência pré-cortical pode desempenhar um importante papel e as alterações visuais observadas nesta doença podem ser causadas por lesões que ocorrem a qualquer nível das vias óticas.

As evidências anatomopatológicas demonstraram envolvimento das células ganglionares da retina, dos axónios do nervo ótico, da microcirculação da retina e da coroideia nos doentes com Alzheimer. Estes achados anatomopatológicos foram corroborados pela avaliação *in vivo* da retina e da coroideia, bem como da sua vascularização. A tomografia de coerência ótica tem mostrado grande utilidade na avaliação destas alterações podendo tornar-se uma ferramenta útil na deteção precoce e, possivelmente, no acompanhamento da progressão da doença. O objetivo principal deste estudo consistiu em identificar alterações estruturais das diferentes camadas da retina peripapilar e macular e da coroideia dos doentes com doença de Alzheimer através de *Spectral Domain – Optical Coherence Tomography*.

### Métodos

Estudo observacional transversal realizado no Centro Hospitalar de Lisboa Central, entre Outubro de 2014 e Abril de 2016, que incluiu 50 olhos de 50 doentes com doença de Alzheimer e 152 olhos de 152 indivíduos sem a referida doença. Todos os indivíduos foram submetidos a observação neurológica e oftalmológica completa. Os exames tomográficos foram obtidos utilizando o Spectralis Spectral Domain Optical Coherence Tomography, programas *Retinal Nerve Fiber Layer Single Exam Report OU with FoDi™* para a análise peripapilar e *Fast Macular Thickness* para a análise retiniana com segmentação automática para obtenção dos valores da espessura de cada camada retiniana, assim como da retina total. Foi também utilizado o *software Enhanced Depth Imaging* para a obtenção de imagens da coroideia. A sua medição foi realizada de forma manual em 13 localizações: na zona subfoveal

e em intervalos de 500  $\mu\text{m}$  até 1500  $\mu\text{m}$  nasal, temporal, superior e inferior à fóvea. Foi ainda acrescentado um grupo de 50 olhos de 50 indivíduos com idade superior a 78 anos, sem Doença de Alzheimer para medição da espessura da coroideia. Para a análise dos dados foram utilizados modelos de regressão linear, adotando-se o nível de significância  $\alpha=0,05$ .

## **Resultados**

De salientar, a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos estudados relativamente ao género, pressão intraocular, comprimento axial, equivalente esférico e terapêutica com beta-bloqueantes/diuréticos. Nos exames tomográficos registámos diferenças estatisticamente significativas entre o grupo doença de Alzheimer e o grupo controlo. Relativamente à camada de fibras nervosas peripapilar, a média global e o quadrante temporal superior registaram os valores com as diferenças de maior significado estatístico. Na retina macular total e nas diferentes camadas retinianas, as principais diferenças foram observadas nos setores superiores da retina total, nos setores periféricos da camada de células ganglionares (superior, temporal e nasal) e nos setores superiores da camada plexiforme interna. Relativamente à coroideia, obtivemos diferenças estatisticamente significativas nas 13 localizações quando comparámos os dois grupos (doença de Alzheimer e o grupo controlo). Para testar a robustez destes resultados comparámos o grupo doença de Alzheimer com indivíduos muito idosos e ainda obtivemos diminuições de espessura no grupo com doença mais pronunciadas na região subfoveal e em 2 localizações temporais à fóvea (500 e 1000  $\mu\text{m}$ ).

## **Conclusões**

Na tomografia por coerência ótica, a espessura média da camada de fibras nervosas peripapilar encontra-se diminuída de forma significativa nos doentes com Alzheimer, sendo sobretudo expressiva no quadrante temporal superior. Nos modelos de regressão multivariável, após correção de Bonferroni, também a espessura total da retina estava diminuída nos setores superiores. As camadas retinianas mais atingidas na doença de Alzheimer incluem a camada de células ganglionares e os seus setores periféricos superior, temporal e nasal localizados entre os 3 e os 6 mm centrados à fóvea e os sectores superiores pericentral e periférico da camada plexiforme interna. A espessura da coroideia encontra-se estatisticamente reduzida na área macular dos doentes com Alzheimer. Confirmou-se a relação inversa entre a espessura da coroideia e a idade e identificaram-se três localizações da coroideia, subfoveal e temporais à fóvea, com espessura diminuída de forma muito pronunciada, mesmo quando comparadas com indivíduos cerca de 10 anos mais idosos.

**Palavras Chave:** doença de Alzheimer, tomografia por coerência ótica, retina, coroideia.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Alzheimer's disease is a prevalent, long-term progressive degenerative disorder with great social impact. Visual symptoms are frequent and are an early clinical manifestation; a number of psychophysiologic changes occur in visual function, including visual field defects, abnormal contrast sensitivity, abnormalities in colour vision, depth perception deficits, and motion detection abnormalities.

These visual changes were initially believed to be solely due to neurodegeneration in the posterior visual pathway. However, evidence from pathology studies in both animal models of Alzheimer's disease and humans has demonstrated that neurodegeneration also takes place in the anterior visual pathway, with involvement of the retinal ganglion cells, dendrites, somata and axons in the optic nerve. These studies additionally showed patients with Alzheimer's disease have changes in retinal and choroidal microvasculature. Pathology findings have been corroborated by in vivo assessment of the retina and optic nerve head, as well as the retinal and choroidal vasculature. Optical coherence tomography has shown great utility in the assessment of these changes, and it may become a useful tool for early detection and monitoring disease progression in Alzheimer's disease. The main objective of this study was to identify structural alterations of the different layers of the peripapillary and macular retina and of the choroid of patients with Alzheimer's disease using Spectral Domain – Optical Coherence Tomography.

### **Methods**

Cross-sectional observational study included 50 eyes of 50 patients with AD and 152 eyes of 152 normal subjects. All subjects underwent observation ophthalmologic and neurological / neuropsychological observation. Optical Coherence Tomography scans were obtained using the Spectralis Spectral Domain-Optical Coherence Tomography (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany®) and programs RNFL Single Exam Report OU with FoDi™, Fast Macular Thickness for retinal analysis with automatic segmentation to obtain the values the thickness of each retinal layer. The Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography was chosen to measure the choroidal thickness at 13 locations: in the subfoveal region and at intervals of 500 to 1500 µm nasal, temporal, superior and inferior to the fovea. A group of 50 eyes of 50 individuals aged over 78 years without Alzheimer's Disease was also added to measure the choroidal thickness. For the analysis of the data, linear regression models were used, adopting the level of significance  $\alpha = 0.05$ .

## Results

We verify absence of statistically significant differences between the study groups with respect to gender, visual acuity, intraocular pressure, axial length, spherical equivalent and treatment with beta-blocker / diuretic therapy. In tomographic studies we have noted significant differences between Alzheimer's disease group and the control group. Regarding the peripapillary retinal nerve fiber layer, the overall mean and the upper temporal quadrant had the most statistically significant differences. In the total macular retina and in the different retinal layers, the main differences were observed in the upper sectors of the total retina, in the peripheral sectors of the ganglion cell layer (superior, temporal and nasal) and in the upper sectors of the inner plexiform layer. Concerning choroid, we obtained statistically significant differences in the 13 locations when we compared the two groups (Alzheimer's disease and the control group). In order to test the robustness of these results, we compared the Alzheimer's disease group with very elderly individuals and we also obtained decreases in thickness in the group with more pronounced differences in the subfoveal region and in 2 locations temporal to the fovea (500 and 1000  $\mu\text{m}$ ).

## Conclusions

The Optical Coherence Tomography shows a significant peripapillary retinal nerve fiber layer thickness reduction in patients with Alzheimer disease, particularly in the upper temporal quadrant. Retinal layers most affected in Alzheimer's disease include the ganglion cells layer/inner plexiform layer complex and the most affected macular sectors are the superior 1 - 6 mm and the temporal from 1 to 3 mm counting from the center of the fovea. The choroid has a reduced thickness in the macular area in patients with AD. This thickness reduction is not related to age, and seems to be characteristic of Alzheimer's disease but not pathognomonic.

In the multivariable regression models, after Bonferroni correction, the total retinal thickness was also decreased in the upper sectors. The most affected retinal layers in Alzheimer's disease include the ganglion cell layer and its upper, temporal and nasal peripheral sectors located between 3 and 6 mm centered on the fovea and the pericentral and peripheral upper sectors of the inner plexiform layer. The choroidal thickness is statistically reduced in the macular area of patients with Alzheimer. The negative relationship between choroidal thickness and age was confirmed and three choroidal locations, subfoveal and 500 and 1000  $\mu\text{m}$  temporal to the fovea, were identified as the most reduced, even when compared to individuals 10 years older.

**Key Words:** Alzheimer's disease, optical coherence tomography, retina, choroid.

## CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

### 1. DOENÇA DE ALZHEIMER

#### 1.1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez há mais de 100 anos pelo neuropatologista e psiquiatra Alois Alzheimer <sup>1</sup>. Foram necessários cerca de 70 anos para que fosse reconhecida como a principal causa de demência e uma importante causa de morte <sup>2</sup>. Até meados do século XX, a doença era considerada rara e confinada à faixa etária pré-senil (menos de 65 anos de idade) <sup>3</sup>. Nos finais dos anos sessenta, Blessed e seus colaboradores demonstraram correlação entre o número de placas neuríticas no córtex cerebral e a gravidade da disfunção cognitiva e, em estudos prospectivos estes investigadores não encontraram nenhuma diferença qualitativa entre os casos de início pré-senil e senil. Uma vez anulada esta distinção da idade de aparecimento da doença, a DA tornou-se a principal causa de demência no mundo (50-60% dos pacientes com demência) <sup>4,5</sup>, uma das doenças mais comuns do envelhecimento e considerada, em 2010, a sexta causa de morte nos EUA <sup>6</sup>.

A demência de Alzheimer é uma doença neuro-degenerativa lentamente progressiva caracterizada pela deterioração cognitiva, bem como pelas alterações da personalidade e da memória, distúrbios do comportamento e perda de capacidades de realizar atividades da vida diária e consequentemente de autonomia <sup>7</sup>. A DA é a forma mais comum de demência, em que o fator idade é tão importante, que o rápido envelhecimento da população faz com que esta doença se tenha tornado um dos principais problemas de saúde pública <sup>8</sup>. Trata-se, portanto, de uma doença com grande impacto social, que afeta doentes, familiares e profissionais de saúde.

Embora o córtex entorrinal e o hipocampo sejam as localizações mais comuns desta patologia no início da instalação da doença, a evidência mostra que todo o sistema visual, incluindo o olho e, em particular a retina, também é afetado precocemente <sup>9,10</sup>.

A fisiopatologia da disfunção visual na DA permanece incompletamente compreendida. As primeiras alterações patológicas do sistema nervoso central (SNC) incluem a acumulação de  $\beta$  amiloide (A $\beta$ , do inglês *Amyloid  $\beta$* ), derivados do metabolismo anómalo da proteína precursora de amiloide (APP, do inglês *Amyloid Precursor Protein*) <sup>11</sup>. Este processo inicia-se cerca de dez anos antes do início da síndrome clínica de demência, que é caracterizada por uma constelação de sinais e sintomas que se manifesta pela perda de memória, perturbações da

linguagem e alterações comportamentais, disfunção executiva e deficiência/distúrbio nas atividades da vida diária <sup>12</sup>. A progressão clínica mostra grande variabilidade entre os pacientes.

Défice cognitivo ligeiro (DCL) é um estado intermédio da função cognitiva entre o envelhecimento normal e a demência precoce, em que os doentes podem ter um ou mais domínios cognitivos afetados, sem compromisso das atividades quotidianas <sup>13-15</sup>. É considerado um fator de risco para a doença de Alzheimer, com progressão variável para a mesma <sup>16</sup>.

## **1.2. Epidemiologia e impacto socioeconómico**

A incidência global de demência tem vindo a aumentar de tal modo nas últimas décadas que em 2012 existia um novo caso em cada 4 segundos (cerca de 7,7/1000 pessoas por ano) <sup>17,18</sup>.

A prevalência de demência na América do Norte em pessoas com mais 60 anos de idade é de 6,4% da população, e aproximadamente 70% destas está diagnosticada como provável DA <sup>19</sup>. O número estimado de americanos com DA é de 5,4 milhões, dos quais 2/3 são mulheres e apenas cerca de 200 000 têm idade inferior a 65 anos <sup>20</sup>. Em 2050, o número de pessoas com 65 anos ou mais com DA pode triplicar, calculando-se que venha a atingir 11 a 16 milhões <sup>21,22</sup>.

Portugal é um país envelhecido, pelo que devemos contar com um número crescente de casos de demência. Num estudo realizado em 2013, o número estimado de Portugueses com mais de 60 anos e com demência foi 160 287, o que corresponde a 5,91% deste universo populacional <sup>23</sup>. Sabendo que a Doença de Alzheimer representa 50-70% dos casos, os autores inferiram que existiriam entre 80 144 e 112 201 doentes com DA. Por outro lado, baseado nos dados do *Intercontinental Marketing Services Health* estariam diagnosticados e a receber medicação antidemencial cerca de 76 250 doentes, representando um encargo financeiro calculado em 37 milhões de euros/ano.

As estimativas mundiais dos gastos com demência atingiam os 604 biliões de dólares em 2010 <sup>17</sup>. Nos países mais desenvolvidos, 45% destes gastos eram imputados a cuidados informais, 40% a cuidados formais e somente 15% a custos médicos directos <sup>24</sup>.

Na avaliação dos encargos financeiros com as doenças, os custos com a medicação incluem-se entre os custos directos (associados ao tratamento, honorários profissionais, exames clínicos, hospitalizações, serviços de terceiros no apoio aos cuidados quotidianos do paciente, entre outros) <sup>25</sup>. Na demência, os denominados custos indirectos (abandono precoce da atividade

profissional do doente e do cuidador, diminuição da assiduidade laboral dos mesmos, aumento da morbilidade nos prestadores de cuidados, entre outros) têm um impacto muito significativo sobre a economia das famílias e do sistema nacional de saúde <sup>26</sup>.

### 1.3. Diagnóstico

A NINCDS (do inglês *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*) e a ADRDA (do inglês *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) estabeleceram critérios para diagnóstico clínico da DA, que foram publicados em julho de 1984 <sup>27</sup>. Estes critérios NINCDS-ADRDA, foram bastante confiáveis para o diagnóstico de provável DA, tendo sido atribuída uma sensibilidade de 81% e especificidade de 70% <sup>28</sup> em vários estudos, ao longo de 27 anos.

Em 2011, o NIAAA (do inglês *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association*) propôs a revisão dos critérios de diagnóstico da DA <sup>4</sup> datados de 1984. Por um lado, porque o processo fisiopatológico, bem como o substrato neuropatológico, podem ser encontrados num amplo espectro clínico que abrange o indivíduo cognitivamente normal e o indivíduo com demência, por outro lado, porque as descobertas científicas permitem atualmente fazer o diagnóstico diferencial de outras patologias demenciais como a demência dos corpos de Lewy <sup>29</sup>, demência vascular <sup>30</sup>, demência frontotemporal variante comportamental <sup>31</sup> e afasia primária progressiva <sup>32</sup> e incluir resultados imagiológicos e biomarcadores do líquido cefalorraquidiano no processo de diagnóstico <sup>33</sup>.

A demência é diagnosticada quando existem sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que interferiram com a capacidade de trabalhar ou de realizar as tarefas habituais e representem um declínio em relação aos níveis anteriores de funcionamento e desempenho, não sendo explicados por delírio ou doença psiquiátrica maior.

A deficiência cognitiva é detetada e diagnosticada através da história clínica fornecida pelo doente ou pelo cuidador/acompanhante e pela avaliação cognitiva objetiva. Os testes neuropsicológicos devem ser realizados quando a história de rotina e o exame de estado mental não podem fornecer um diagnóstico confiável.

O compromisso cognitivo ou comportamental deve envolver pelo menos dois dos seguintes domínios:

- A. Diminuição da capacidade de adquirir e/ou memorizar nova informação;
- B. Diminuição da capacidade de raciocínio, julgamento ou realização de tarefas complexas;

- C. Capacidades visuo-espaciais diminuídas;
- D. Disfunções da linguagem (escrita ou falada);
- E. Alterações da personalidade ou do comportamento.

Foram também propostos alguns critérios para a demência tipo Alzheimer e proposta a seguinte terminologia para a classificação de indivíduos com demência causada por DA:

- (1) Demência de Alzheimer provável,
- (2) demência de Alzheimer possível e
- (3) Demência de Alzheimer provável ou possível com evidência de processos fisiopatológicos de DA.

A DA provável tem de cumprir os critérios de demência já referidos, juntamente com um início insidioso dos sintomas e um agravamento progressivo. Esta tem tipicamente uma apresentação amnésica (mais frequente e com dificuldade em reter e evocar novas informações), podendo ainda ter outras apresentações não amnésicas, como a afasia ou as alterações visuoespaciais (agnosia para objectos, prosopagnosia, alexia, simultanagnosia), ou disfunção executiva (incapacidade de resolver problemas, planear tarefas ou elaboração de planos e acções).

De referir também que o diagnóstico não deve ser feito como DA provável quando existe uma doença cerebrovascular concomitante substancial, AVC relacionado temporalmente com o início ou o agravamento do declínio cognitivo, múltiplos enfartes/doença substancial da substancia branca ou características sugestivas de outros tipo de doença neurodegenerativa ou neurológica (corpos de Lewy, frontotemporal, afasia primária progressiva , entre outras).

A DA possível cumpre os critérios clínicos do tipo de declínio cognitivo, mas ou tem um curso demasiado rápido ou uma história com curso clínico pouco compatível com a progressão tipicamente lenta e progressiva do Alzheimer ou, para além de cumprir as características clínicas da DA provável, apresenta outros sintomas sugestivos das outras doenças já referidas anteriormente.

Atualmente os três biomarcadores principais de degeneração neuronal incluem<sup>33-36</sup>: (1) títulos elevados de proteínas tau totais e fosforiladas; (2) diminuição da absorção de 18-fluorodesoxiglucose na tomografia por emissão de positrões no córtex temporo-parietal e (3) atrofia do lobo temporal basal e lateral e córtex parietal mediano na ressonância magnética.



Apesar da evidência de um ou mais biomarcadores poder aumentar a probabilidade de se tratar do processo fisiopatológico descrito na DA, o uso destes testes para fins de diagnóstico ainda não faz parte da rotina para indivíduos que satisfaçam os critérios clínicos de provável DA <sup>37</sup>. Se por um lado, os principais critérios clínicos permitem boa precisão diagnóstica e utilidade na maioria dos doentes, por outro lado, seria necessário garantir que os critérios que incluíssem o uso de biomarcadores fossem devidamente padronizados.

## **2. SISTEMA VISUAL NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Os sintomas visuais são referidos nos estádios iniciais da DA, muito antes do diagnóstico estar claramente estabelecido <sup>9,38,39</sup>. As alterações visuais descritas incluem dificuldades na leitura e em encontrar objetos <sup>40</sup>, na percepção de profundidade, estrutura <sup>41</sup> e movimento <sup>42,43</sup>, no reconhecimento de cores <sup>44,45</sup> e na diminuição da sensibilidade ao contraste espacial <sup>46-48</sup>. A disfunção visual da DA foi atribuída durante muitos anos apenas às lesões no córtex visual primário e áreas corticais superiores <sup>49,50</sup>. No entanto, evidências crescentes mostram que a degenerescência pré-cortical pode desempenhar um importante papel e as anomalias visuais observadas na DA podem ser causadas por lesões que ocorrem a qualquer nível das vias óticas <sup>51-53</sup>.

### **2.1. Neuropatologia do sistema visual na doença de Alzheimer**

Os dois achados neuropatológicos mais importantes da DA são as placas cerebrais de APP em campos terminais neocortical e novos neurofibrilares (NFT, do inglês Neurofibrillary Tangles) contendo a proteína tau fosforilada <sup>54-56</sup>, inicialmente nas estruturas do lobo temporal medial e mais tarde em muitas áreas do prosencéfalo e do mesencéfalo. Outras alterações patológicas observadas na DA incluem a deposição microvascular de amiloide (angiopatia amiloide), a degenerescência granulo-vacuolar, a perda de neurónios, de sinapses e de substância branca, a gliose, além dos sinais inflamatórios e das lesões oxidativas <sup>54-57</sup>.

Estas alterações neuro-degenerativas têm sido demonstradas no sistema visual dos doentes com DA e, como referido anteriormente, ocorrem precocemente mesmo antes do aparecimento de sintomas clínicos de demência <sup>10,57</sup>.

As áreas de associação visual (V2, V3) são afetadas mais precocemente do que o córtex visual primário (área V1), excetuando a variante visual precoce <sup>49,50,58</sup>. No córtex visual primário, a densidade de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares localizam-se predominantemente no girus cuneal em comparação com o girus lingual <sup>59</sup>. Também a degeneração do corpo geniculado externo (CGE) tem sido documentada em doentes com DA <sup>60,61</sup>.

Outras alterações neuro-degenerativas foram observadas nos núcleos supraquiasmáticos (NSQ) <sup>62</sup>, localizados no hipotálamo anterior e envolvidos na sincronização do ritmo circadiano sono-vigília. Este sistema circadiano tem uma via aferente monossináptica específica, que constitui um segundo sistema retiniano detetor de luz, não imagiogenico, cujo fotopigmento

responsável é a melanopsina expressada nas células ganglionares tipo III (1-2% da população total das células ganglionares retinianas (CGR)) <sup>63</sup>. De referir que estudos recentes documentaram diminuição significativa da densidade destas células tipo III associada a uma disfunção das mesmas, com morfologia alterada e depósitos amiloides à sua volta <sup>64</sup>. Mais estudos são necessários para perceber se a degenerescência retrógrada transsinática (DRT) dos NSQ lesados pode ou não desempenhar um papel adicional na disfunção destas CGR e a sua relação com as perturbações do sono descritas nos doentes com DA.

O atingimento neuro-degenerativo dos núcleos oculomotores cerebrais, nomeadamente, do colículo superior na DA <sup>65</sup> pode explicar, pelo menos em parte, os movimentos oculares descritos. Já a neurodegenerescência dos núcleos pulvinares dos doentes com DA pode estar na origem da diminuição da atenção visual <sup>66</sup>.

Inicialmente, os défices visuais dos doentes com DA eram atribuídos a patologia do córtex visual primário e parietal, mas ao longo dos últimos anos a investigação científica foi acumulando evidência de que a degeneração da via visual anterior também desempenhava um papel importante. Hinton *et al.* forneceram as primeiras evidências histopatológicas da neuropatia ótica e degenerescência das CGR, com redução do seu número na retina e diminuição da espessura da camada de fibras nervosas (RNFL, do inglês Retinal Nerve Fiber Layer) <sup>51</sup>. Estudos ulteriores *post-mortem* mostraram que a degenerescência da camada de células ganglionares (GCL, do inglês Ganglion Cell Layer) ocorre preferencialmente nos quadrantes superior e inferior, bem como na área central da retina, em particular a região foveal temporal <sup>52,67</sup>. Inicialmente, foi descrita uma perda preferencial das CGR magnocelulares do nervo ótico <sup>53</sup> mas, posteriormente, também ficou demonstrada perda das CGR parvocelulares na DA <sup>60</sup>. Desde então, estudos anatomopatológicos de olhos de doentes com DA documentaram aumento da imunorreatividade APP, depósitos de A $\beta$  e pTau nas camadas mais internas da retina, no epitélio pigmentado da retina (RPE, do inglês Retinal Pigment Epithelium) e nos vasos retinianos <sup>68,69</sup>, bem como redução da espessura da coróideia <sup>70</sup>.

Modelos animais de DA contribuíram para o aprofundamento de conhecimentos sobre as alterações retinianas desta doença. Um estudo utilizando modelos de rato demonstrou que a deposição de placas amilóides nas camadas mais internas da retina (RNFL e GCL), nos segmentos externos dos fotorreceptores (PR - do inglês *Photoreceptor*) e na coróideia pode ocorrer antes da sua manifestação no cérebro <sup>68,71</sup>. Estes autores também analisaram a retina humana *post-mortem* de doentes com DA e observaram uma associação entre a gravidade da demência e a quantidade de placas amilóides da retina.

Estudos morfológicos *in vivo* têm sugerido dois tipos de envolvimento da retina e do nervo ótico: o direto e a DRT. Da evidência surgiu a hipótese de que a degeneração dos processos dendríticos na camada plexiforme interna (IPL, do inglês Inner Plexiform Layer) pode ter lugar antes da perda de células ganglionares, pelo que a disfunção sináptica poderia ser o início do processo neurodegenerativo <sup>72</sup>.

## **2.2. Semilogia oftalmológica na Doença de Alzheimer**

### **2.2.1. Acuidade Visual**

A maioria dos autores não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre as acuidades visuais de doentes com DA e indivíduos saudáveis <sup>41,45,73</sup>. Contudo, outros descreveram acuidades diminuídas nesta patologia <sup>9,48</sup>, apontando como causas para esta diminuição as condições de baixa luminosidade <sup>74</sup> e o aumento da prevalência da catarata <sup>75</sup>. A identificação do alelo NFE2L2, associado à precocidade da idade de início da DA e de catarata, reforça a hipótese que alguns tipos de catarata serem mais frequentes na DA <sup>76-78</sup>.

Existem ainda estudos em que a aferição da acuidade visual considerada como diminuída foi associada a alucinações visuais frequentemente descritas nestes doentes <sup>79,80</sup>.

### **2.1.2. Campo Visual**

Como qualquer teste psicofísico, a realização dos campos visuais (CV) pode ser difícil, especialmente em casos avançados da DA <sup>81,82</sup>. Os CV dos doentes com DA têm sobretudo constrições periféricas generalizadas ou perdas de sensibilidade no hemisfério inferior <sup>82,83</sup>.

Estes defeitos no campo visual inferior parecem ser explicados pela maior densidade das placas senis e NFT no giro cuneal em comparação com o giro lingual do córtex visual <sup>59,84</sup>, estando muito provavelmente relacionado com o elevado risco de quedas associado a lesões na DA <sup>85-87</sup>.

O campo visual com tecnologia de dupla frequência (FDT do inglês *Frequency Doubling Technology*) foi estudado como possível biomarcador de DA, porque alguns autores advogam que as CGR magnocelulares são as predominantemente afetadas nesta patologia <sup>69,77</sup>. Com este intuito, Valenty *et al.* descreveram défices perimétricos significativos nos doentes com DA não relacionáveis com outra patologia ocular <sup>88</sup>, podendo o grau da perda perimétrica ser correlacionado com a gravidade da demência <sup>82,89</sup>.

### **2.1.3. Sensibilidade ao Contraste**

A sensibilidade ao contraste (SC) é muitas vezes subestimada apesar da sua importância na qualidade da função visual. Vários autores têm considerado a SC como a que melhor se relaciona com a capacidade dos indivíduos mais idosos para realizar atividades da vida quotidiana<sup>90-93</sup>. A redução da SC também foi associada à dificuldade na identificação de letras, na leitura de palavras e na nomeação de figuras<sup>94</sup>.

Relativamente às frequências espaciais testadas, os doentes com DA têm a SC reduzida em todas as frequências e nos casos mais avançados da doença tentaram estabelecer uma correlação entre a SC e as classificações no MMSE (do inglês Minimal Mental State Examination)<sup>95</sup>. Contudo, algumas publicações encontraram preservação relativa nas frequências espaciais mais altas<sup>73</sup> e outras nas frequências espaciais baixas<sup>46</sup>.

### **2.1.4. Visão Cromática**

Também relativamente a esta função visual o estado cognitivo influencia os resultados dos testes realizados. A nomeação das cores pode resultar do défice cognitivo e não do visual, pelo que optar por testes de visão cromática concebidos para crianças, onde há menos esforço intelectual envolvido, seria a melhor opção<sup>96</sup>. A visão cromática pode estar afetada em até 50% dos doentes, e parece estar relacionada com o envolvimento da via parvocelular<sup>70,89</sup>. Salobar-Garcia *et al.* advogam que estes défices podem surgir mais tarde na doença, dado que estudaram doentes com DA ligeira e não detetaram diferenças na perceção das cores<sup>95</sup>. Nos estudos em que esta função visual está afetada, os defeitos são descritos como generalizados<sup>97</sup> ou défices de discriminação no espectro azul-violeta<sup>44,98</sup>, não parecendo estar relacionada com o estadio da doença<sup>99</sup>.

### **2.1.5. Alterações na perceção de profundidade e de movimento**

Habitualmente, os estudos oftalmológicos avaliam a perceção de profundidade através da estereopsia. A perceção de profundidade parece estar afetada na maioria dos doentes com DA<sup>9,41,99-101</sup>, apesar da estereopsia poder ter resultados considerados normais<sup>45,102</sup>.

Estudos funcionais com ressonância magnética têm comprovado deficiente ativação da área neocortical associada a uma disfunção da perceção de profundidade e deteção de movimento,

tendo observado uma correlação positiva entre o aumento da idade e a diminuição da estéreo-acuidade <sup>103</sup>.

O envolvimento da via magnocelular poderá causar a perda das funções relacionadas com a detecção de objetos em movimento o que pode explicar o sintoma precoce de confusão durante a condução e que parece estar correlacionada com a fase de DA <sup>104,105</sup>.

#### **2.1.6. Alterações da motilidade ocular extrínseca**

Estão descritas várias alterações nos movimentos oculares sacádicos <sup>106,107</sup>, bem como nos movimentos de perseguição visual e na manutenção da fixação nos doentes com DA <sup>108-110</sup>.

De acordo com Fletcher *et al.* as velocidades e latências dos movimentos sacádicos estão reduzidas na DA, estando este défice relacionado com a gravidade da demência e não apenas com o processo de envelhecimento <sup>107</sup>.

A dificuldade em manter a fixação é atribuída à incapacidade de suprimir os movimentos sacádicos reflexos, que provavelmente, se devem a alterações neurodegenerativas dos lobos frontais e parietais e prejudicam a leitura nestes doentes <sup>111-113</sup>.

#### **2.1.7. Alterações da motilidade ocular intrínseca**

Em 1994, Scinto *et al.* relataram hipersensibilidade pupilar dos doentes com DA à tropicamida <sup>114</sup> e, desde então, vários estudos demonstraram resultados similares <sup>115,116</sup>. No entanto, outros estudos com resultados contraditórios foram publicados, alguns alegando fatores genéticos para a referida sensibilidade ao fármaco e, por conseguinte, concluindo que o teste da tropicamida não deveria ser considerado um biomarcador da DA <sup>117-119</sup>.

#### **2.1.8. Testes eletrofisiológicos**

O achado eletrofisiológico mais consistente na DA é o aumento do tempo de latência da onda P2 nos Potenciais Evocados Visuais *flash* (PEVf) <sup>120,121</sup>. Este resultado está de acordo com a informação histopatológica de atingimento preferencial da via magnocelular, uma vez que o registo dos PEVf parece ser gerado pelo córtex estriado e extra-estriado <sup>122</sup>. Ciuffini *et al.* demonstrou uma correlação entre as alterações nos PEVf e da via konio-celular com parâmetros cognitivos nos doentes de Alzheimer <sup>123</sup>.

Alguns autores reportam que o aumento da latência da onda P2 no PEVf associado à latência normal do componente P100 nos Potenciais Evocados *pattern* (PEVp) seria um achado específico na DA <sup>124</sup>. Contudo, esta hipótese tem sido refutada pelo facto de também ser detetada em indivíduos idosos saudáveis, em doentes com demência vascular, doença de Parkinson e doença de Creutzfeldt-Jakob <sup>125</sup>.

Kubova *et al.* estudaram indivíduos com DA com PEV *motion* (PEVmo) e verificaram que a amplitude da onda N2 era significativamente inferior comparativamente com os controlos; estes achados suportam a noção de que na DA o processamento da percepção de movimento se encontra afetada <sup>126</sup>.

Um estudo recente por Moschos *et al.* <sup>127</sup> demonstrou no eletrorretinograma multifocal (ERGmf) diminuição da amplitude das respostas nas áreas foveal e parafoveal, achados sugestivos de que, mesmo nas fases precoces da DA sem disfunção visual conhecida, já poderão existir alterações funcionais das camadas externas da retina.

Os estudos com electrorretinograma *pattern* (ERGp) apresentam achados mais discrepantes, o que está relacionado, pelo menos em parte, com a importância da manutenção da fixação para a realização destes estudos. Parisi *et al.* <sup>128</sup> reportaram alterações no ERGp, nomeadamente aumento dos tempos de latência N35, P50 e N95, e redução das amplitudes N35-P50 e P50-N95. Documentaram ainda uma correlação estatisticamente significativa entre a diminuição da espessura da RNFL e as latências das ondas P50 e N95 e as amplitudes P50-N95. Estas alterações sugerem compromisso das camadas internas da retina na DA. Os achados de um estudo com ERGp por Sartucci *et al.* suportam a hipótese que as CGR magnocelulares são as mais afetadas na DA <sup>122</sup>.

As inconsistências documentadas nos estudos eletrofisiológicos na DA, juntamente com a incerteza da correlação entre os achados eletrofisiológicos com achados estruturais mais consistentes, como a diminuição da espessura da RNFL, levaram à diminuição do interesse clínico destes exames como ferramentas diagnósticas ou de deteção precoce nesta patologia. Para esta redução de interesse contribuiu também de forma significativa a dificuldade técnica da realização destes exames nesta população, devido ao elevado nível de colaboração exigido que inclui compreensão do exame, capacidade de fixação e atenção.

### 2.1.9. Oftalmoscopia, retinografia e angiografia fluoresceínica

Não foram muitos os estudos que avaliaram a aparência da retina com fotografia do fundo ocular e angiografia fluoresceínica. As alterações mais frequentemente descritas nos doentes com DA incluem a palidez do disco ótico e o aumento da relação escavação-disco, mas estes achados não são concordantes em todos os estudos <sup>70,129,130</sup>. Existem exemplos onde foram observadas retinas e relações escavação/disco normais nos doentes estudados com DA <sup>83,131</sup>.

Na fotografia do fundo ocular é possível observar alterações vasculares e do RPE, além das anteriormente referidas relativas ao disco ótico.

Estudos *in vivo* não invasivos usando retinografias mostraram sinais de neuropatia ótica em doentes com DA, com alterações da RNFL peripapilar, aumento da relação escavação-disco e diminuição do anel neurorretiniano <sup>132,133</sup>. Tsai *et al.* correlacionaram o aumento da relação escavação-disco com a duração da doença e a diminuição do anel neurorretiniano <sup>130</sup>.

Danesh-Meyer e coautores utilizando o SLO (do inglês Scanning Laser Ophthalmoscopy) confirmaram a redução na espessura da RNFL peripapilar <sup>129</sup>.

As alterações patológicas da DA não envolvem apenas neurodegeneração, mas também atingimento vascular. A noção da DA como uma doença da unidade neurovascular surgiu dos achados da angiopatia amiloide cerebral, caracterizada por lesões focais da microcirculação cerebral, intimamente associadas a alterações degenerativas neuronais típicas <sup>134</sup>. Estudos com doppler laser demonstraram diminuição do fluxo sanguíneo da retina em doentes com DA, embora nenhuma correlação tenha sido encontrada entre a espessura da RNFL e o fluxo <sup>135</sup>. Mais uma vez, estudos utilizando retinografias descreveram alterações vasculares retinianas, incluindo atenuação vascular, redução do padrão de ramificação e tortuosidade venular <sup>136-138</sup>. Segundo os autores, estas alterações vasculares da retina na DA podem ser correlacionadas com a quantidade de placas amilóides neocorticais <sup>139</sup> ou espelhar a microangiopatia cerebral <sup>138</sup>.



### 3. Tomografia de coerência ótica

A primeira publicação sobre a aplicação clínica da tomografia de coerência ótica (OCT do inglês Optical Coherence Tomography) para a imagem do fundo do olho humano *in vitro* data de 1991<sup>140</sup>. Neste artigo é descrito um sistema que tinha uma resolução de 17  $\mu$ m e exigiu 1,25 segundos para adquirir cada A-scan. Dois anos depois, Swanson *et al.* descreveram um sistema não invasivo compatível com a aquisição de imagens *in vivo*<sup>141</sup>.

O OCT é um método complementar de diagnóstico médico por imagem baseado na interferometria de baixa coerência<sup>142</sup>, em particular no interferômetro de Michelson<sup>143</sup>. Há duas formas principais para detectar a luz refletida pelos tecidos biológicos: por Domínio de Tempo (TD, do inglês *Time Domain*) e por Domínio de Fourier (FD, do inglês *Fourier Domain*): este último pode ser subdividido em Domínio Espectral (SD, do inglês *Spectral Domain*) e *Swept Source* (SS).

Com o rápido desenvolvimento tecnológico do OCT, diferentes algoritmos têm possibilitado a segmentação automática das camadas da retina, permitindo uma visualização *in vivo* das mesmas, semelhantes a cortes histológicos. Esta segmentação foi não só possível a nível da retina como também a nível da coróideia após obtenção de imagens da mesma através do SD-OCT com o *software Enhanced Depth Imaging* (EDI) ou com o SS-OCT. Recentemente, a angiografia OCT (OCTA, do inglês *Optical Coherence Tomography Angiography*), uma técnica que se baseia no movimento dos eritrócitos, permite a visualização dos vasos retinianos e coróideus sem injeção de corante. Também o OCT *Doppler* tem tido utilidade clínica na análise do fluxo sanguíneo em doentes com patologias vasculares.

Inicialmente, em oftalmologia o OCT foi sobretudo utilizado nas áreas do glaucoma e das doenças retinianas<sup>144–147</sup>. Nos últimos anos, também a neuroftalmologia tem beneficiado com as informações fornecidas por esta metodologia em patologias tão diversas como as neuropatias óticas isquémicas<sup>148</sup>, compressivas<sup>149</sup>, tóxicas e hereditárias<sup>150</sup>, a esclerose múltipla<sup>151</sup>, a DRT nas lesões isquémicas pós geniculadas<sup>152</sup> e as doenças degenerativas como a doença de Parkinson<sup>153</sup> e DA<sup>154–156</sup>.

### 3.1. Tomografia de coerência ótica na doença de Alzheimer

Os primeiros estudos de tomografia de coerência ótica na DA demonstraram diminuição da espessura da RNFL peripapilar, embora com discrepâncias entre sobre quais os quadrantes mais afetados <sup>128,157</sup>.

Inicialmente, o TD-OCT foi a técnica de imagem ocular mais amplamente utilizada para a avaliação da degenerescência do nervo ótico na DA <sup>90,135,157,158</sup>, bem como para a avaliação de diminuição da espessura macular nestes doentes. No entanto, as limitações desta tecnologia como a correta centragem no disco ótico e a velocidade de aquisição de imagem podiam comprometer a quantificação e reprodutibilidade dos parâmetros estudados.

O SD-OCT dotado de uma velocidade de digitalização e resolução de imagens muito superiores aumentou a resolução axial, permitiu uma melhor quantificação das camadas retinianas e da RNFL <sup>133,159</sup> e foi validado como um método reprodutível para detecção subclínica de atrofia da retina na DA <sup>160,161</sup>. Uma série de estudos que utilizam esta tecnologia têm corroborado os resultados de atrofia da RNFL peripapilar anteriormente descritos por TD-OCT <sup>133,138,162,160,163</sup>. Estudos mais recentes com OCT têm relatado também alterações maculares em especial na GCL e na IPL <sup>87,135,138,159,164–172</sup>.

Ong e seus colaboradores descreveram uma associação entre volumes reduzidos dos córtex occipital e temporal e redução da espessura das GCL e IPL maculares e da RNFL peripapilar em indivíduos sem demência <sup>173</sup>. Uma vez que essas regiões corticais são locais de deposição inicial de placas senis e NFT, estes autores colocaram a hipótese desta atrofia das GCL e IPL poderem refletir mudanças neurodegenerativas no cérebro, mesmo antes do aparecimento clínico da demência <sup>133</sup>.

As evidências dos estudos com OCT comprovaram a importância da DRT em diversas patologias do sistema visual posterior <sup>174–176</sup> e sugeriram a contribuição da mesma na fisiopatologia das alterações visuais descritas na DA <sup>173,176</sup>.

Apesar das alterações tomográficas retinianas e coróides poderem ser observadas precocemente na evolução da DA, existem ainda algumas questões por responder para considerar o OCT uma ferramenta clínica não-invasiva útil para a detecção precoce da DA e eventual avaliação da sua progressão. Como afirmado anteriormente, a diminuição da espessura da RNFL peripapilar tem sido demonstrada em vários estudos, mas não existe concordância sobre qual ou quais os quadrantes mais afetados.

Quanto às camadas retinianas mais alteradas, diversos autores afirmam que a GCL e a IPL são

as mais atingidas na DA <sup>177</sup>, mas nenhum se debruçou sobre quais os setores maculares preferencialmente reduzidos nesta doença e potencialmente marcadores da mesma.

Quanto à espessura coroideia (EC), três trabalhos científicos relataram redução desta variável em todas as regiões estudadas em doentes com DA, quando medida com EDI-OCT, *Spectralis Heidelberg* ® <sup>178-180</sup>. Um destes estudos incluiu doentes com DA e DCL, tendo observado diminuição da EC nos dois grupos, sem diferenças estatisticamente significativas entre ambos

<sup>180</sup>.

Em resumo, as novas modalidades do OCT, a segmentação automática da retina central quantificando as camadas retinianas maculares, nos setores ETDRS (1,3 6 mm) <sup>181</sup> e a medição da espessura da coroideia através do EDI-OCT, podem contribuir com novas hipóteses fisiopatológicas para patologias retinianas vasculares <sup>182-184</sup>. Como sabemos que a EC diminui com a idade, tanto através de estudos histológicos <sup>12,71,185</sup> como através de estudos tomográficos <sup>186,187</sup>, decidiu-se comparar doentes com DA com indivíduos mais idosos para comprovar a robustez estatística dos resultados anteriormente publicados.



## CAPÍTULO II – OBJETIVOS

### 1. OBJETIVO GERAL

- Identificar alterações estruturais das diferentes camadas da retina, coróideia e do nervo ótico de doentes com DA através de SD-OCT.

O objetivo geral teve duas fases:

- Identificar alterações estruturais na retina total e nas diferentes camadas da retina assim como na RNFL peripapilar de doentes com DA comparativamente com indivíduos sem DA.
- Identificar alterações estruturais na coróideia de doentes com DA comparativamente com dois grupos de indivíduos sem DA, um de indivíduos com idade similar e outro de indivíduos muito idosos.

### 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se a espessura da RNFL peripapilar medidas com o SD-OCT Spectralis®, utilizando os programas *RNFL Single Exam Report OU with FoDi™* é menor nos doentes com Doença Alzheimer que nos indivíduos da mesma população sem DA e quais os quadrantes com diferenças estatisticamente mais significativas.
- Verificar se a espessura da retina total e das diferentes camadas da retina central utilizando o programa *fast macular thickness* é menor nos doentes com DA que nos indivíduos da mesma população sem DA.
- Verificar se a espessura da coróideia medida com o EDI-OCT Spectralis® é menor nos doentes com DA que nos indivíduos da mesma população sem DA assim como comparativamente com indivíduos muito idosos.
- Verificar se existe associação entre estes valores estruturais (tomográficos) peripapilares, maculares e coróideus e diferentes variáveis demográficas (idade e género), sistémicas (pressão arterial e hábitos medicamentosos) e oculares (pressão intraocular (PIO), equivalente esférico, comprimento axial).

### **3. HIPÓTESES DE ESTUDO**

- A atrofia peripapilar nos doentes com DA é superior à dos indivíduos sem DA.
- As alterações da RNFL dos doentes com DA são mais marcadas nos quadrantes temporais, sobretudo, no quadrante temporal superior.
- Estas alterações são acompanhadas de alterações na camada de células ganglionares maculares.
- A diminuição da espessura da coróideia nos doentes com DA é superior à dos indivíduos sem DA.

## **CAPÍTULO III – MÉTODOS**

### **1. LOCAL DE EXECUÇÃO**

Este estudo observacional transversal foi realizado no Centro Hospitalar de Lisboa Central (CHLC), nas Unidades Funcionais de Neuroftalmologia, Neurologia e Neuropsicologia, entre outubro de 2014 e abril de 2016.

## **2. AMOSTRA**

Foi recrutada uma amostra de doentes inscritos nas Consultas de Neurologia Geral e Doenças da Memória da Unidade Funcional de Neurologia do Hospital dos Capuchos com o diagnóstico de DA ligeira e ausência de patologia oftalmológica conhecida.

Para o grupo controlo foi recrutada uma amostra de doentes inscritos na consulta de Neuropsicologia do CHLC.

Foi realizada a pesquisa do processo clínico da Unidade de Saúde Familiar de cada indivíduo, através da Plataforma de Dados de Saúde disponível no sistema informático S-Clínico utilizado nas consultas do CHLC, para registo/confirmação dos antecedentes pessoais.

Um olho de cada doente foi selecionado aleatoriamente para o estudo, de forma a reduzir os potenciais vieses das condições sistémicas que podem afetar simultaneamente ambos os olhos.



### **3. CONSENTIMENTO INFORMADO**

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do CHLC (Processo nº 141-2013) e da NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa (Processo nº17/2014/CEFCM) e foi conduzido de acordo com as boas práticas clínicas e princípios da Declaração de Helsínquia.

Cada doente assinou o Consentimento Informado antes da sua participação no estudo.

#### **4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Para incluir um indivíduo no grupo de doentes com DA era necessário o diagnóstico de provável DA realizado pela Neurologista da Consulta de Doenças da Memória e o doente ter capacidade mental para entender o estudo em causa e dar o consentimento informado.

Quanto ao grupo de indivíduos sem DA, foram recrutados doentes seguidos na consulta de Neuropsicologia do mesmo Centro Hospitalar. Estes indivíduos do grupo controlo foram rastreados de modo a excluir patologia da memória, patologias oftalmológicas infracitadas, também com capacidade mental para entender o estudo em causa e dar o consentimento autorizado.

##### **Critérios de Inclusão:**

1. Grupo DA (GDA):

- Doentes com DA em estadio inicial, com idades compreendidas entre 65-78 anos;

2. Grupo Controlo (GC)

- Indivíduos sem DA com idades compreendidas entre 65-78 anos;

3. Grupo Controlo 2 (GC2)

- Indivíduos sem DA com idades superiores a 78 anos;

##### **Critérios de exclusão para os três grupos:**

- erros refrativos maiores que 5 dioptrias e/ou comprimento axial maior que 26 mm no olho estudado;
- suspeita ou diagnóstico de glaucoma ou hipertensão ocular
- diagnóstico de degenerescência macular da idade ou outras maculopatias ou retinopatias;
- suspeita ou diagnóstico de outras neuropatias óticas (tais como isquémicas, inflamatórias, tóxicas ou congénitas);
- opacidades dos meios que não permitam a obtenção de imagens com bom índice de qualidade (Q) no OCT;
- outra patologia neurológica conhecida relevante, tal como outras doenças neurodegenerativas, acidente vascular cerebral prévio ou neoplasias;
- indivíduos com outros tipos de demência ou com diagnóstico incerto ou indeterminado.

## 5. DESENHO EPIDEMIOLÓGICO E PLANEAMENTO

Estudo transversal que analisou a espessura das diferentes camadas da retina e coróideia de doentes com DA e comparou-as com a de indivíduos sem DA.

Para este estudo foram ainda utilizadas as características demográficas (idade e género), fatores sistémicos como a pressão arterial média (PAM) e os hábitos medicamentosos e oculares (equivalente esférico, comprimento axial e PIO), informação recolhida de acordo com o quadro I.

**Quadro I** - Procedimentos realizados nas visitas

Consultas/Procedimentos	Visita V0	Visita V1
Neurologia	X	
Características demográficas	X	
Oftalmologia		X
Melhor acuidade visual corrigida		X
Tonometria		X
Fundoscopia		X
Biometria		X
Pressão Arterial		X

## **6. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO**

Na visita de rastreio (V0) (realizada entre outubro de 2013 e abril de 2016) todos os doentes consecutivos observados das consultas de Neurologia Geral, Doenças da Memória e Neuropsicologia que poderiam preencher os critérios de inclusão do estudo, foram convidados a participar.

Na visita de inclusão (V1), a cada indivíduo selecionado (e ao seu acompanhante, caso existisse) foi explicado verbalmente o âmbito do estudo, tendo sido obtido um consentimento e um esclarecimento Informado assinado por cada participante e arquivado pelo investigador.

Nesta visita foram colhidos e registados os dados demográficos e os antecedentes pessoais sistémicos (incluindo os hábitos farmacológicos detalhados) e oftalmológicos, assim como foi realizada uma observação oftalmológica que incluiu a melhor acuidade visual corrigida (MAVC), a biomicroscopia, tonometria, fundoscopia, biometria ultrassónica de contacto e SD-OCT. A PAM, a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram registadas aquando da realização do OCT.

### **6.1. Avaliação neurológica**

Os participantes neste estudo foram recrutados das consultas de Neurologia Geral e de Doenças da Memória após avaliação completa e sistemática por três neurologistas experientes. Por não existir um único teste capaz de, por si só, diagnosticar definitivamente a DA, a avaliação consistiu na obtenção da história clínica completa, fornecida pelo próprio ou familiares, nomeadamente início e caracterização dos sintomas, progressão da doença e interferência com as atividades de vida diárias; dados biográficos; antecedentes médicos e farmacológicos, através de um processo de exclusão de outras causas que possam ser responsáveis pelos sinais e sintomas referidos e observados. Quando considerado necessário solicitou-se avaliação neuropsicológica, com recurso a testes neuropsicológicos gerais (MMSE; *Montreal Cognitive Assessment* - MoCA) e dirigidos (memória, funções executivas, aprendizagem, abstração, linguagem, cálculo, atenção) ou exames de imagem (ressonância magnética crânio-encefálica). Eventualmente foi requisitada uma avaliação psiquiátrica para identificar perturbações tratáveis que podem mimetizar a demência - como por exemplo: depressão e monitorizar os sintomas psiquiátricos que podem ocorrer juntamente com a Demência - como por exemplo: ansiedade e delírios.

O diagnóstico foi estabelecido através dos critérios NIA-AA e os doentes foram posteriormente classificados quanto ao estadio da doença segundo o resultado do MMSE.

No grupo DA (GDA) foram incluídos apenas os que obtiveram valores entre 21 e 26 na visita de rastreio e no grupo controlo (GC) foram incluídos os que não tinham critérios de demência e scores superiores a 26 no MMSE.

Foram excluídos doentes com outros tipos de demência, outras doenças neurodegenerativas concomitantes, com diagnóstico incerto ou indeterminado ou outra patologia neurológica relevante.

## **6.2. Acuidade visual**

A MAVC para longe para cada olho foi medida usando a escala de Snellen e convertida para o logaritmo do ângulo mínimo de resolução (logMAR).

## **6.3. Pressão intraocular**

A PIO foi medida antes da midríase pupilar com tonómetro de aplanção de Goldmann. Foram obtidos 3 valores de PIO, assim como calculadas e registadas as médias.

## **6.4. Pressão arterial média**

A pressão arterial foi medida na posição sentada com esfigmomanómetro automático e as pressões arteriais sistólica e diastólica foram registadas. A PAM foi calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$PAM = PAD + 1/3 (PAS - PAD).$$

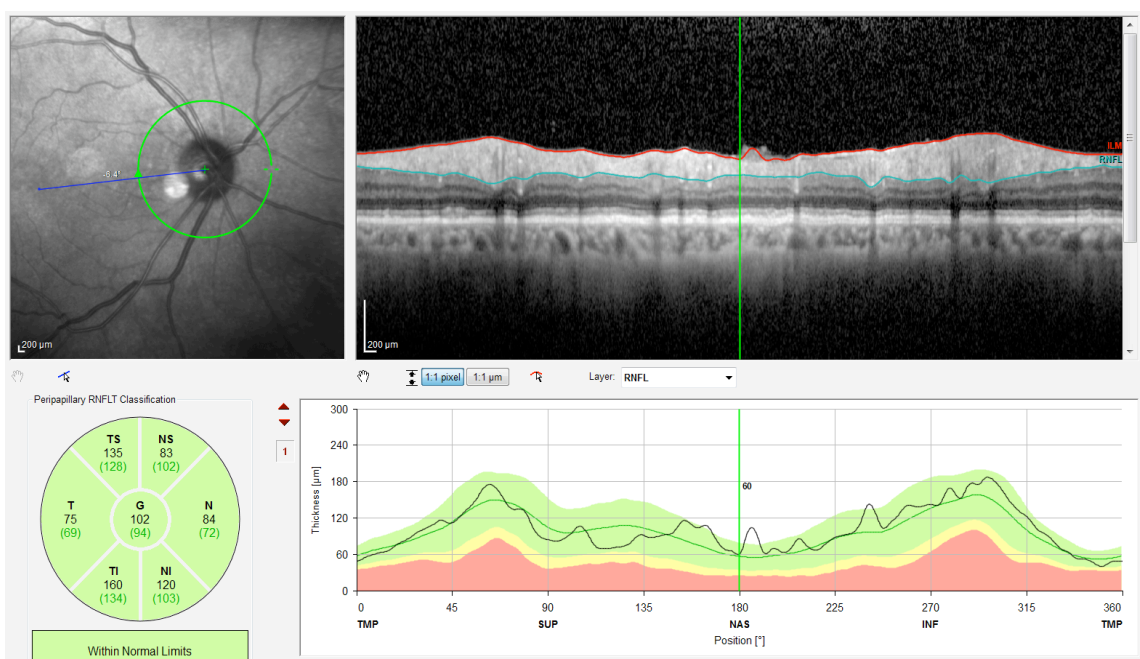
## **6.5. Tomografia de coerência ótica - *Spectral Domain***

Os exames tomográficos foram obtidos utilizando o Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany®), *software* versão 6.0, sob condições mesópicas e após midríase farmacológica, com tropicamida a 1% e fenilefrina a 10%<sup>188</sup>. Todos os exames tomográficos foram realizados no mesmo período do dia (das 14 às 16h). As imagens foram obtidas por um técnico experiente e avaliadas por um oftalmologista, ambos sem conhecimento do diagnóstico dos doentes. Somente *scans* com imagens bem focadas, sem desalinhamentos,

com um padrão contínuo sem falhas ou artefactos e com Q maior que 20 decibéis foram incluídos na análise.

### 6.5.1. *Retinal nerve fiber layer peripapilar*

A análise da RFNL peripapilar foi realizada utilizando o programa *RNFL Single Exam Report OU with FoDi™*. Foram obtidos 3 *scans* circulares de alta resolução centrados no disco ótico, com diâmetros médios aproximados de 3,5 a 3,6 mm para olhos com comprimento axial médio. Estes *scans* foram revistos durante a sua aquisição para assegurar que estavam centrados e foram repetidos sempre que necessário para garantir a qualidade das imagens obtidas. O *software Spectralis* calcula a espessura média global dos 360° e dos quatro setores de 90° cada (Superior (SUP), Inferior (INF), Nasal (NAS) e Temporal (TMP)), subdividindo ainda os quadrantes S e I em mais 4 quadrantes: Temporal Superior (TS entre os 45 e os 90°), Nasal Superior (NS entre os 90 e os 135°), Nasal Inferior (NI entre os 225 e os 270°) e Temporal Inferior (TI entre 270 e os 315°) se nos reportarem o olho direito. (Figura 1).

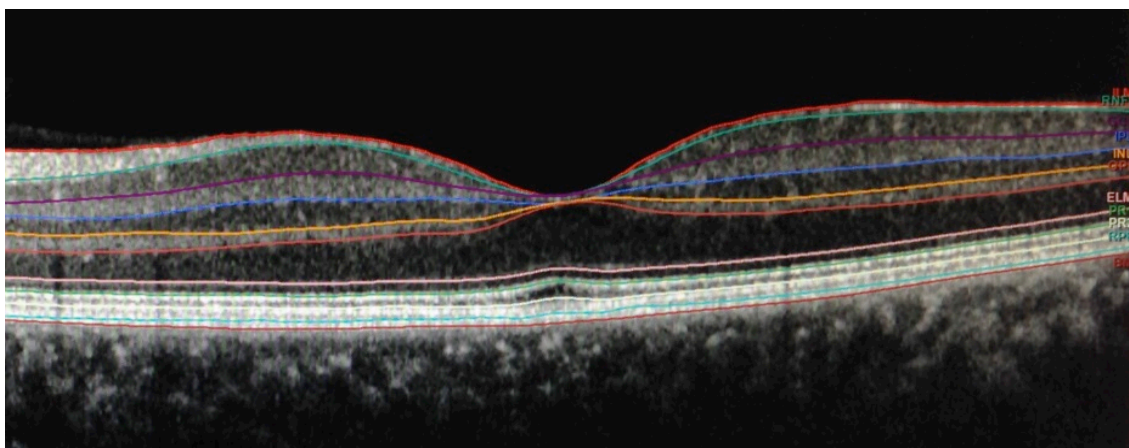


**Figura 1** - Espessura da retinal nerve fiber layer peripapilar obtida pelo programa *RNFL Single Exam Report OU with FoDi™* (Spectralis Heidelberg®) num indivíduo sem doença de Alzheimer.

### 6.5.2. Camadas da retina

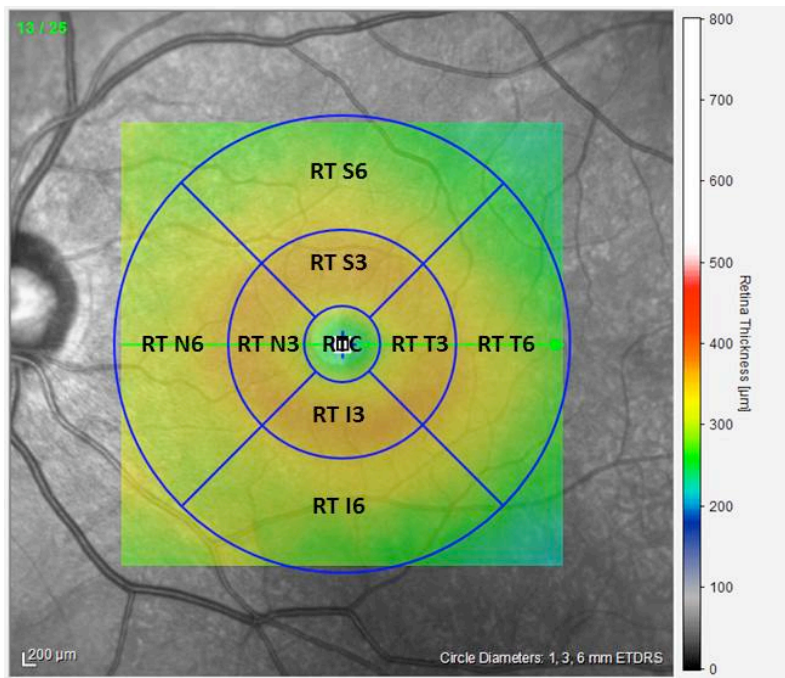
A análise retiniana foi realizada com o protocolo *fast macular thickness*, 25 *scans* de alta resolução (20 x 20°, 6 x 6 mm) centrados na fóvea. Todos os *scans* foram revistos por um profissional durante a sua realização para assegurar que estavam centrados na fóvea e repetidos quando necessário.

O novo *software* de segmentação automática *Spectralis* foi utilizado para obtenção dos valores da espessura de cada camada retiniana, incluindo: espessura total da retina (RT Retina Total), RNFL, GCL, IPL, camada nuclear interna (INL do inglês *Inner Nuclear Layer*), camada plexiforme externa (OPL do inglês *Outer Plexiform Layer*), camada nuclear externa (ONL do inglês *Outer Nuclear Layer*), RPE e camada de PR (Figura 2). Quando necessário, esta segmentação automática foi verificada por dois oftalmologistas em ocultação para os dados clínicos, e corrigida a análise em regime de consenso.



**Figura 2** - Segmentação automática das camadas retinianas. RT - Retina Total, RNFL - Retinal Nerve Fiber Layer, GCL - Ganglion Cell Layer, IPL - Inner Plexiform Layer, INL - Inner Nuclear Layer, OPL - Outer Plexiform Layer, ONL - Outer Nuclear Layer, RPE - Retinal Pigment Epithelium e PR - Photoreceptor).

Os valores de espessura média foram calculados nas 9 áreas da grelha ETDRS para todas as camadas. O gráfico ETDRS consiste em 3 anéis concêntricos de 1, 3 e 6 mm de diâmetro. Os dois anéis externos são divididos em quadrantes por duas linhas que se cruzam e cada setor será designado C (central correspondente ao milímetro central), S3 (superior de 1 a 3 mm), S6 (superior de 3 a 6 mm), T3 (temporal de 1 a 3 mm), T6 (temporal de 3 a 6 mm), I3 (inferior de 1 a 3 mm), I6 (inferior de 3 a 6 mm), N3 (nasal de 1 a 3 mm) e N6 (nasal de 3 a 6 mm) (Figura 3).

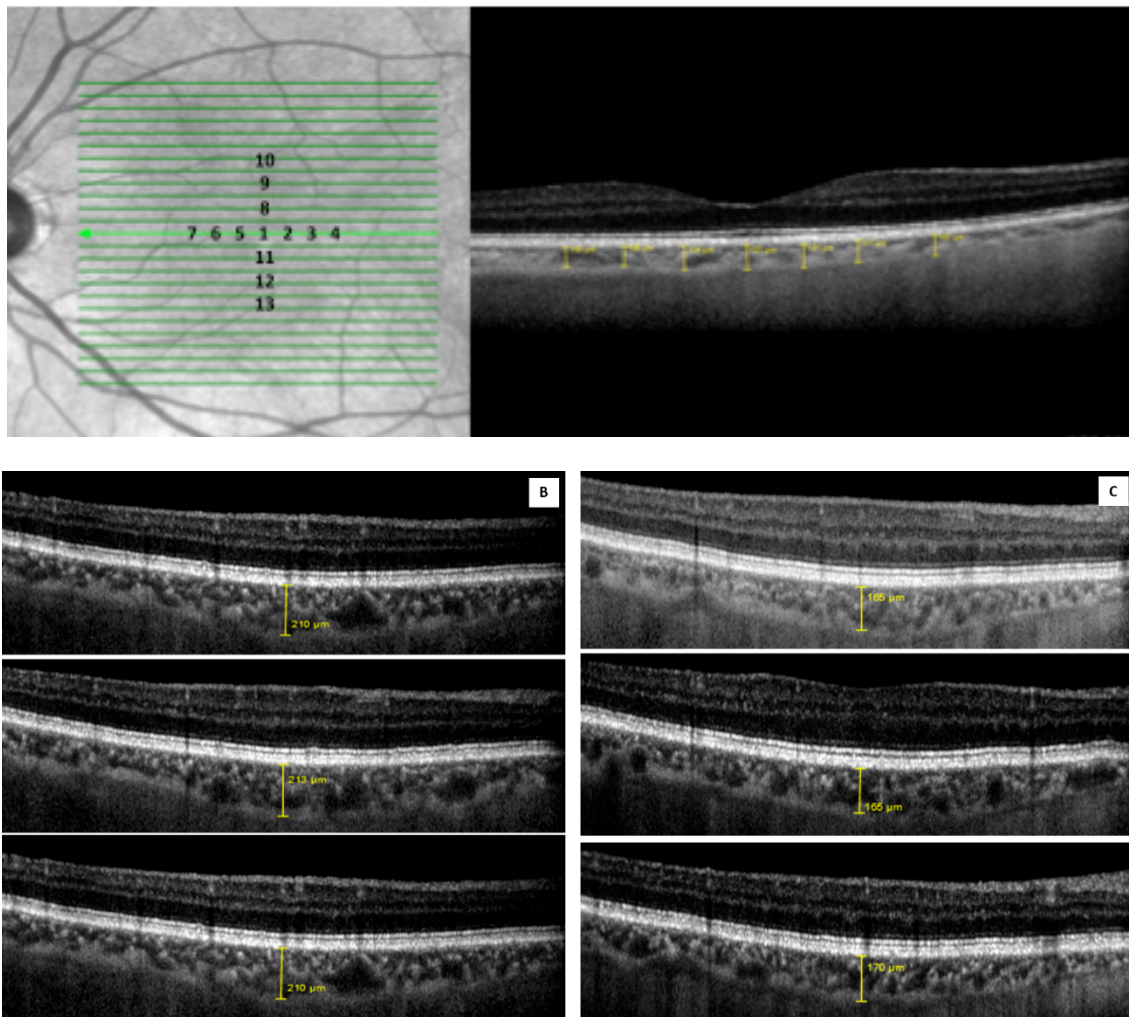


**Figura 3** - Esquema representativo do mapa de espessura macular obtido a partir do *Spectral Domain-Optical Coherence Tomography* (protocolo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). RT – Retina Total; C (1 mm central), S3 (Superior 1 - 3 mm), S6 (Superior 3- 6 mm), T3 (Temporal 1 - 3 mm), T6 (Temporal 3 - 6 mm), I3 (Inferior 1 - 3 mm), I6 (Inferior 3 - 6 mm), N3 (Nasal 1 - 3 mm) e N6 (Nasal 3 - 6 mm).



### 6.5.3. Espessura da coroideia

Para a análise da coroideia foram realizados *scans* com o modo EDI de acordo com o método previamente descrito<sup>182</sup>. A EC foi medida desde a porção externa da linha hiperrefletiva, correspondente ao RPE, até à linha hiporrefletiva correspondente à interface esclerocoroidal. Estas medições foram obtidas em 13 localizações: na zona subfoveal e em intervalos de 500  $\mu\text{m}$  até 1500  $\mu\text{m}$  nasal, temporal, superior e inferior à fóvea (Figura 4).



**Figura 4** - Medições da espessura da coroideia em 13 localizações: na zona subfoveal (A) e em intervalos de 500  $\mu\text{m}$  até 1500  $\mu\text{m}$  nasal (A), temporal (A), superior (B) e inferior (C) à fóvea.

## 7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas demográficas e clínicas dos doentes foram descritas com frequências (percentagem) e as contínuas com média e desvio padrão (DP), ou mediana e amplitude interquartil (IQR: percentil 25 – percentil 75) ou amplitude (R: mínimo-máximo), conforme adequado. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para comparar grupos. Para estudar associações entre variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado.

Modelos de regressão linear foram utilizados para identificar as variáveis que podem explicar a variabilidade das espessuras da RNFL peripapilar, das camadas da retina macular e da coroideia. As variáveis grupo, género, idade, PIO, comprimento axial, equivalente esférico, PAM, MAVC, terapêutica com diuréticos e medicação anti-hipertensiva foram consideradas nesta análise. Na análise de regressão univariável, todas as variáveis com valor  $p < 0,25$  foram selecionadas para os modelos multivariáveis. O pressuposto de normalidade dos resíduos foi verificado usando o teste de ajustamento de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors. Foi utilizada a estatística  $d$  de Cohen (Cohen's  $d$ ) para quantificar a amplitude do efeito do grupo (GDA vs GC) nas espessuras da coroideia.

Para estudar a associação entre as espessuras dos quadrantes da RNFL peripapilar e os setores da RT global, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman ( $r_s$ ). Foi considerado um nível de significância  $\alpha = 0.05$ . Correções de Bonferroni para testes múltiplos foram aplicadas. Os dados foram analisados utilizando o programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) para Windows (IBM Corp. Lançado 2013. IBM SPSS Statistics para Windows, versão 22.0 Armonk, NY: IBM Corp.)

Este estudo foi realizado com o apoio do Gabinete de Análise Epidemiológica e Estatística do Centro de Investigação do CHLC.

## CAPÍTULO IV – RESULTADOS

### 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO

Um total de 50 doentes com DA foi incluído no GDA e 152 indivíduos sem DA foram incluídos no GC. Quanto ao género, não foram encontradas diferenças significativas entre o GDA e o GC (32,0% versus 36,2%;  $p = 0,591$ ). A média de idade foi de 73,1 anos no GDA (DP = 5,36) e de 71,0 anos no GC (DP = 4,62) ( $p = 0,011$ ). As características demográficas, clínicas e oftalmológicas dos dois grupos, incluindo MAVC, PIO, equivalente esférico, comprimento axial, PAM, terapia com diuréticos e medicação anti-hipertensiva são resumidas e comparadas no Quadro II.

**Quadro II - Características demográficas e clínicas por grupo**

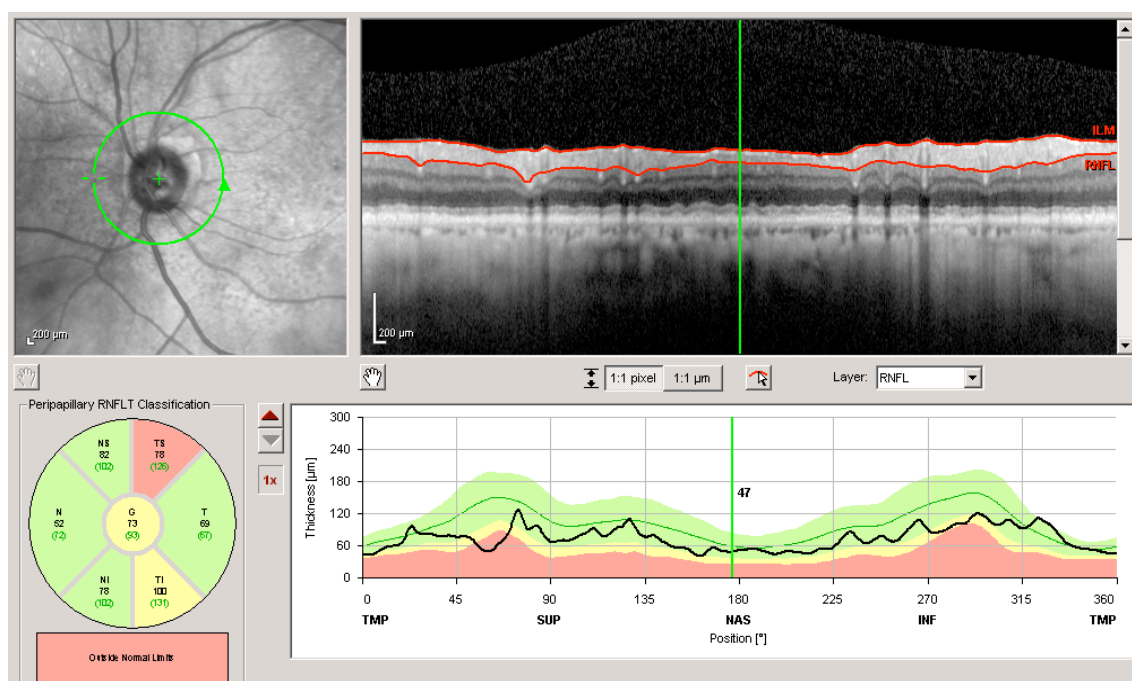
	<b>Grupo Alzheimer (n=50)</b>	<b>Grupo Controlo (n=152)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Idade (anos)</b>	73,1 (5,36)	71,0 (4,62)	0,011
<b>Género masculino n (%)</b>	16 (32,0)	55 (36,2)	0,591*
<b>MAVC (logMAR)</b>	0,121 (0,153)	0,040 (0,073)	<0,001
<b>PIO – Goldmann (mmHg)</b>	15,52 (2,62)	14,72 (2,51)	0,066
<b>Equivalente esférico (D)</b>	0,995 (1,43)	0,700 (1,64)	0,344
<b>Comprimento axial (mm)</b>	22,44 (0,91)	22,49 (0,99)	0,668
<b>Pressão arterial média (mmHg)</b>	98,91 (94,67-103,33)	97,87 (93,75-101,25)	0,287
<b>Terapêutica com diuréticos n (%)</b>	14 (29,8)	26 (17,1)	0,058*
<b>Terapêutica com <math>\beta</math>-bloqueantes n (%)</b>	32 (64,0)	60 (39,5)	0,003*

Resultados expressos em média (DP) ou mediana (IQR), conforme apropriado; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Intraocular (PIO). \*Teste Qui-quadrado; os restantes valores p foram obtidos pelo teste de Mann-Whitney.

## 2. CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS DOS GRUPOS

### 2.1. Espessura da *retinal nerve fiber layer* no Grupo Doença de Alzheimer versus Grupo Controlo

Numa análise univariável, a diferença de espessura da RNFL alcançou significância estatística em todos os setores com uma diminuição no GDA em comparação com o GC (Quadro III).



**Figura 5** - Espessura da camada de fibras nervosas peripapilares obtida pelo programa *RNFL Single Exam Report OU with FoDi™ (Spectralis Heidelberg)* num caso do GDA.

**Quadro III** – Comparação da camada de fibras nervosas peripapilares RNFL: média global e seis quadrantes por grupo

Quadrantes	Grupo Alzheimer (n=50)	Grupo Controlo (n=152)	Valor p
Global	85,72 (14,42)	96,51 (9,36)	<0,001
Temporal Superior	108,20 (28,35)	129,59 (17,16)	<0,001
Temporal	64,22 (13,01)	71,38 (12,66)	0,001
Temporal Inferior	120,68 (23,69)	136,69 (20,06)	<0,001
Nasal Inferior	99,40 (25,95)	110,00 (22,22)	0,006
Nasal	68,76 (16,99)	74,77 (13,73)	0,012
Nasal Superior	93,14 (29,08)	103,50 (17,45)	0,003

Resultados expressos em médias (DP); valores p foram obtidos por modelos de regressão linear univariáveis.

Os restantes modelos de regressão univariável para a espessura da RNFL são apresentados nos Quadros IV, V e VI.

**Quadro IV** - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis.

Variável dependente: espessura da RNFL - G

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura RNFL G				
Idade (anos)	-0,086	0,960	-3,445	3,273
Género masculino	-2,485	0,152	-5,892	0,923
MAVC (logMAR)	-1,579	0,842	-17,210	14,051
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,200	0,538	-0,839	0,440
Equivalente Esférico (D)	0,634	0,222	-0,388	1,656
Comprimento Axial (mm)	-0,244	0,777	-1,935	1,448
PAM (mmHg)	0,204	0,129	-0,060	0,467
PAS (mmHg)	0,186	0,021	0,028	0,344
PAD (mmHg)	0,050	0,725	-0,229	0,329
Diuréticos	-1,684	0,410	-5,709	2,341
Beta-bloqueantes	-0,818	0,624	-4,099	2,463

RNFL – Camada de fibras nervosas retinianas, do inglês Retinal Nerve Fiber Layer; G – Média Global; Idade: para cada aumento de 10 anos; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Arterial Diastólica (PAD); Pressão Intraocular (PIO); Pressão Arterial Média (PAM); Pressão Arterial Sistólica (PAS); valores p obtidos por modelos de regressão linear.

**Quadro V** - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis

Variável dependente: espessura da RNFL – TS, T e TI

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura RNFL TS				
Idade (anos)	-9,721	0,003	-15,983	-3,459
Género masculino	-2,608	0,431	-9,130	3,914
MAVC (logMAR)	-4,194	0,782	-34,005	25,618
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,225	0,717	-1,445	0,996
Equivalente Esférico (D)	0,484	0,626	-1,471	2,439
Comprimento Axial (mm)	-1,331	0,416	-4,552	1,890
PAM (mmHg)	0,094	0,713	-0,408	0,595
PAS (mmHg)	0,166	0,279	-0,136	0,467
PAD (mmHg)	-0,106	0,692	-0,634	0,422
Diuréticos	-5,511	0,155	-13,124	2,102
Beta-bloqueantes	-5,376	0,090	-11,593	0,842
Variável dependente: Espessura RNFL TS				
Idade (anos)	0,799	0,674	-2,938	4,537
Género masculino	-2,481	0,199	-6,278	1,316
MAVC (logMAR)	-2,341	0,791	-19,741	15,059
PIO – Goldmann (mmHg)	0,336	0,353	-0,375	1,047
Equivalente Esférico (D)	-0,657	0,257	-1,795	0,482
Comprimento Axial (mm)	0,696	0,466	-1,184	2,577
PAM (mmHg)	-0,111	0,466	-0,410	0,189
PAS (mmHg)	-0,064	0,483	-0,245	0,116
PAD (mmHg)	-0,089	0,581	-0,404	0,227
Diuréticos	-1,250	0,590	-5,821	3,321
Beta-bloqueantes	-1,937	0,296	-5,582	1,709
Variável dependente: Espessura RNFL TI				
Idade (anos)	-1,842	0,565	-8,142	4,458
Género masculino	-5,292	0,104	-11,678	1,094
MAVC (logMAR)	-11,326	0,447	-40,626	17,974
PIO – Goldmann (mmHg)	0,533	0,382	-0,666	1,732
Equivalente Esférico (D)	1,266	0,194	-0,651	3,183
Comprimento Axial (mm)	-0,723	0,654	-3,896	2,451
PAM (mmHg)	0,212	0,403	-0,287	0,711
PAS (mmHg)	0,049	0,746	-0,252	0,351
PAD (mmHg)	0,268	0,315	-0,257	0,793
Diuréticos	-4,231	0,273	-11,823	3,360
Beta-bloqueantes	3,115	0,319	-3,033	9,262

RNFL – Camada de fibras nervosas retinianas, do inglês Retinal Nerve Fiber Layer; T – Temporal; TS Temporal Superior; TI – Temporal Inferior; Idade: para cada aumento de 10 anos; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Arterial Diastólica (PAD); Pressão Intraocular (PIO); Pressão Arterial Média (PAM); Pressão Arterial Sistólica (PAS); valores p obtidos por modelos de regressão linear.

**Quadro VI - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis**

Variável dependente: espessura da RNFL – NS, N e NI

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura RNFL NS				
Idade (anos)	0,716	0,817	-5,379	6,811
Género masculino	-1,682	0,594	-7,892	4,529
MAVC (logMAR)	8,160	0,571	-20,186	36,505
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,729	0,216	-1,886	0,428
Equivalente Esférico (D)	0,983	0,297	-0,873	2,840
Comprimento Axial (mm)	0,106	0,946	-2,964	3,175
PAM (mmHg)	0,278	0,263	-0,210	0,765
PAS (mmHg)	0,283	0,058	-0,009	0,575
PAD (mmHg)	0,015	0,954	-0,500	0,530
Diuréticos	4,491	0,233	-2,910	11,893
Beta-bloqueantes	1,935	0,522	-4,018	7,887
Variável dependente: Espessura RNFL N				
Idade (anos)	2,816	0,189	-1,393	7,024
Género masculino	-0,392	0,858	-4,701	3,918
MAVC (logMAR)	-1,857	0,852	-21,528	17,813
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,340	0,405	-1,145	0,464
Equivalente Esférico (D)	0,961	0,141	-0,323	2,245
Comprimento Axial (mm)	-0,483	0,655	-2,611	1,644
PAM (mmHg)	0,311	0,070	-0,026	0,647
PAS (mmHg)	0,265	0,010	0,064	0,466
PAD (mmHg)	0,113	0,534	-0,244	0,470
Diuréticos	-2,005	0,445	-7,173	3,164
Beta-bloqueantes	-1,177	0,575	-5,305	2,952
Variável dependente: Espessura RNFL NI				
Idade (anos)	2,340	0,494	-4,391	9,070
Género masculino	-6,183	0,075	-12,999	0,632
MAVC (logMAR)	-1,568	0,922	-32,926	29,789
PIO – Goldmann (mmHg)	-1,172	0,071	-2,446	0,102
Equivalente Esférico (D)	1,664	0,110	-0,381	3,708
Comprimento Axial (mm)	-0,499	0,772	-3,891	2,893
PAM (mmHg)	0,524	0,056	-0,013	1,061
PAS (mmHg)	0,467	0,004	0,147	0,787
PAD (mmHg)	0,162	0,577	-0,409	0,732
Diuréticos	-1,205	0,774	-9,470	7,060
Beta-bloqueantes	1,964	0,557	-4,617	8,544

RNFL – Camada de fibras nervosas retinianas, do inglês Retinal Nerve Fiber Layer; N – Nasal; NS Nasal Superior; NI – Nasal Inferior; Idade: para cada aumento de 10 anos; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Arterial Diastólica (PAD); Pressão Intraocular (PIO); Pressão Arterial Média (PAM); Pressão Arterial Sistólica (PAS); valores p obtidos por modelos de regressão linear.

Pelos modelos de regressão linear multivariáveis, ajustados pela idade, género, acuidade visual, PIO, equivalente esférico, comprimento axial, PAM e terapêutica com diuréticos e/ou hipertensores, observámos uma diminuição da espessura da RNFL no GDA em cinco dos sete quadrantes peripapilares estudados, incluindo os quadrantes nasais (NI  $p = 0,004$ ; N  $p = 0,004$  e NS  $p = 0,004$ ) e também a média global G ( $p < 0,001$ ) e o quadrante TS ( $p < 0,001$ ) (Quadro VII).

**Quadro VII** – Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis  
Variável dependente: espessura da RNFL peripapilar

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: espessura da RNFL G				
Grupo Alzheimer*	-10,755	<0,001 §	-14,162	-7,349
Género masculino	-3,433	0,028	-6,485	-0,380
Pressão arterial sistólica	0,200	0,007	0,056	0,344
Variável dependente: espessura da RNFL TS				
Grupo Alzheimer*	-20,089	<0,001 §	-26,710	-13,468
Idade (anos)	-6,604	0,028	-12,475	-0,734
Variável dependente: espessura da RNFL NI				
Grupo Alzheimer*	-11,017	0,004	-18,398	-3,635
Género masculino	-7,393	0,029	-14,007	-0,778
Pressão arterial sistólica	0,489	0,002	0,177	0,801
Variável dependente: espessura da RNFL N				
Grupo Alzheimer*	-6,927	0,004	-11,643	-2,212
Idade (anos)	4,415	0,037	0,270	8,559
Pressão arterial sistólica	0,283	0,005	0,086	0,480
Variável dependente: espessura da RNFL NS				
Grupo Alzheimer*	-9,990	0,004	-16,774	-3,205
Pressão arterial sistólica	0,290	0,048	0,003	0,576

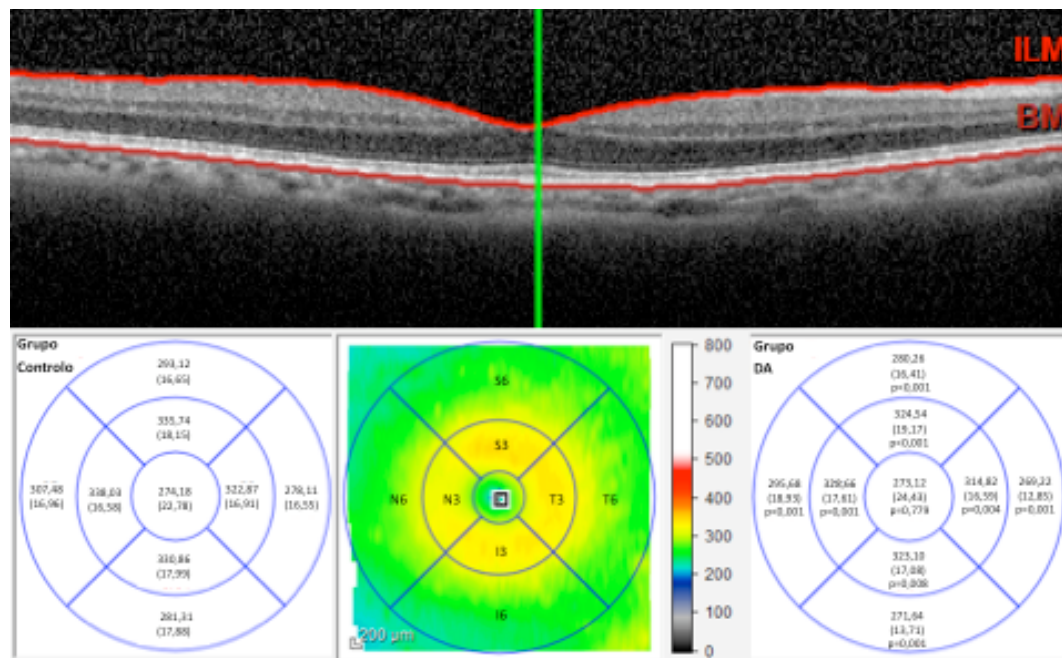
Categoria de referência: Grupo controlo; Idade: por cada aumento de 10 anos; valores p obtidos por modelos de regressão linear. § com significado estatístico após correção de Bonferroni.

A diminuição em média da espessura da RNFL no GDA quando comparada com a do GC variou entre 6,93  $\mu\text{m}$  e 20,09  $\mu\text{m}$ . Por cada década de vida adicional, o valor médio da espessura do quadrante TS diminuiu 6,60  $\mu\text{m}$  (IC 95%: -12,48 a -0,73) (Quadro VI). A PAS também permaneceu nos modelos multivariáveis para os quadrantes nasais (NI  $p = 0,002$ , N  $p = 0,005$  e NS  $p = 0,048$ ) e para a média global G ( $p = 0,007$ ), causando um aumento, em média, da espessura dos quadrantes entre 2,00  $\mu\text{m}$  e 4,89  $\mu\text{m}$ , por cada aumento de 10 mmHg. Após a correção de Bonferroni, a espessura do quadrante TS da RNFL permaneceu estatisticamente reduzida para o GDA, assim como a média G (20,09  $\mu\text{m}$  e 10,76  $\mu\text{m}$  de diminuição em média, respetivamente).



## 2.2. Espessura macular da retina por camadas e setores no grupo doença de Alzheimer versus grupo de controlo

Os resultados da análise univariável mostraram que a RT tem menor espessura no GDA nos 8 setores dos anéis pericentral e periférico, localizados entre o 1º e o 6º mm centrados na fóvea (Figura 6).



**Figura 6** - Espessura macular ( $\mu\text{m}$ ) da retina total (RT) comparação entre grupo controlo (GC) e grupo Doença de Alzheimer (GDA) nos 9 setores. Os resultados são expressos em média e desvio padrão (DP); valores p obtidos por modelos de regressão linear univariáveis.

Os restantes modelos de regressão univariáveis para a RT são apresentados nos quadros VIII, IX e X.

**Quadro VIII** - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis  
Variável dependente: espessura da Retina Total (RT) Central (C)

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: espessura da Retina Total C				
Idade (anos)	-2,699	0,421	-9,300	3,902
Género masculino	15,455	<0,001	9,068	21,843
MAVC (logMAR)	17,229	0,269	-13,447	47,905
PIO – Goldmann (mmHg)	0,218	0,733	-1,041	1,478
Equivalente Esférico (D)	0,277	0,787	-1,742	2,295
Comprimento Axial (mm)	3,559	0,034	0,267	6,851
PAM (mmHg)	0,236	0,375	-0,289	0,762
PAS (mmHg)	0,114	0,479	-0,203	0,431
PAD (mmHg)	0,215	0,443	-0,338	0,769
Diuréticos	4,883	0,230	-3,108	12,875
Beta-bloqueantes	-1,032	0,753	-7,493	5,429

Idade: por cada aumento de 10 anos; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Arterial Diastólica (PAD); Pressão Intraocular (PIO); Pressão Arterial Média (PAM); Pressão Arterial Sistólica (PAS); valores p obtidos por modelos de regressão linear.

**Quadro IX - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis**  
Variável dependente: espessura da Retina Total (RT) 3

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura RT S3				
Idade (anos)	-8,060	0,003	-13,368	-2,753
Género masculino	4,107	0,143	-1,395	9,609
MAVC (logMAR)	-19,350	0,130	-44,453	5,753
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,212	0,687	-1,245	0,822
Equivalente Esférico (D)	1,110	0,186	-0,540	2,759
Comprimento Axial (mm)	0,642	0,643	-2,088	3,373
PAM (mmHg)	0,093	0,674	-0,340	0,526
PAS (mmHg)	0,142	0,283	-0,118	0,403
PAD (mmHg)	-0,092	0,690	-0,549	0,364
Diuréticos	1,252	0,709	-5,364	7,868
Beta-bloqueantes	1,212	0,652	-4,088	6,512
Variável dependente: Espessura RT T3				
Idade (anos)	-7,875	0,001	-12,649	-3,100
Género masculino	6,055	0,016	1,132	10,977
MAVC (logMAR)	-6,126	0,597	-28,907	16,656
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,518	0,274	-1,449	0,413
Equivalente Esférico (D)	1,169	0,123	-0,318	2,656
Comprimento Axial (mm)	1,201	0,337	-1,260	3,662
PAM (mmHg)	0,039	0,841	-0,348	0,427
PAS (mmHg)	0,070	0,554	-0,163	0,304
PAD (mmHg)	-0,071	0,730	-0,480	0,337
Diuréticos	-0,055	0,985	-5,983	5,872
Beta-bloqueantes	0,267	0,912	-4,521	5,055
Variável dependente: Espessura RT I3				
Idade (anos)	-5,470	0,036	-10,570	-0,371
Género masculino	4,074	0,126	-1,153	9,300
MAVC (logMAR)	-11,354	0,351	-35,298	12,589
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,656	0,187	-1,635	0,322
Equivalente Esférico (D)	1,454	0,068	-0,107	3,016
Comprimento Axial (mm)	0,846	0,521	-1,748	3,440
PAM (mmHg)	-0,185	0,375	-0,596	0,226
PAS (mmHg)	-0,091	0,470	-0,339	0,157
PAD (mmHg)	-0,199	0,366	-0,631	0,234
Diuréticos	-3,215	0,314	-9,492	3,061
Beta-bloqueantes	1,396	0,585	-3,640	6,432
Variável dependente: Espessura RT N3				
Idade (anos)	-6,255	0,012	-11,114	-1,396
Género masculino	5,134	0,043	0,152	10,116
MAVC (logMAR)	-10,013	0,390	-32,945	12,919
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,003	0,994	-0,944	0,937
Equivalente Esférico (D)	1,100	0,150	-0,400	2,600
Comprimento Axial (mm)	0,652	0,605	-1,832	3,136
PAM (mmHg)	-0,044	0,826	-0,439	0,351
PAS (mmHg)	0,048	0,689	-0,190	0,287
PAD (mmHg)	-0,163	0,440	-0,579	0,253
Diuréticos	0,697	0,820	-5,343	6,737
Beta-bloqueantes	1,066	0,663	-3,757	5,889

Idade: por cada aumento de 10 anos; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Arterial Diastólica (PAD); Pressão Intraocular (PIO); Pressão Arterial Média (PAM); Pressão Arterial Sistólica (PAS); valores p obtidos por modelos de regressão linear.

**Quadro X - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis**

Variável dependente: espessura da Retina Total (RT) 6

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura RT T6				
Idade (anos)	-5,948	0,010	-10,488	-1,409
Género masculino	2,903	0,223	-1,784	7,591
MAVC (logMAR)	-16,603	0,127	-37,954	4,747
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,680	0,127	-1,554	0,195
Equivalente Esférico (D)	0,486	0,497	-0,922	1,894
Comprimento Axial (mm)	-0,653	0,580	-2,975	1,669
PAM (mmHg)	-0,061	0,743	-0,430	0,307
PAS (mmHg)	0,040	0,722	-0,182	0,263
PAD (mmHg)	-0,179	0,364	-0,567	0,209
Diuréticos	-0,625	0,827	-6,260	5,009
Beta-bloqueantes	-0,027	0,991	-4,537	4,484
Variável dependente: Espessura RT I6				
Idade (anos)	-6,302	0,012	-11,201	-1,402
Género masculino	2,084	0,418	-2,982	7,151
MAVC (logMAR)	-4,451	0,705	-27,607	18,706
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,288	0,550	-1,235	0,660
Equivalente Esférico (D)	0,106	0,891	-1,414	1,626
Comprimento Axial (mm)	-0,053	0,967	-2,560	2,453
PAM (mmHg)	-0,161	0,426	-0,560	0,237
PAS (mmHg)	-0,031	0,797	-0,272	0,209
PAD (mmHg)	-0,232	0,276	-0,652	0,187
Diuréticos	-1,702	0,583	-7,800	4,396
Beta-bloqueantes	-0,863	0,727	-5,727	4,000
Variável dependente: Espessura RT N6				
Idade (anos)	-5,313	0,043	-10,446	-0,180
Género masculino	3,090	0,249	-2,180	8,360
MAVC (logMAR)	-16,926	0,166	-40,945	7,093
PIO – Goldmann (mmHg)	0,074	0,882	-0,914	1,063
Equivalente Esférico (D)	0,837	0,297	-0,742	2,416
Comprimento Axial (mm)	-0,240	0,856	-2,851	2,371
PAM (mmHg)	-0,084	0,690	-0,499	0,330
PAS (mmHg)	-0,017	0,894	-0,267	0,233
PAD (mmHg)	-0,127	0,566	-0,564	0,309
Diuréticos	0,874	0,786	-5,462	7,209
Beta-bloqueantes	-0,748	0,771	-5,816	4,320
Variável dependente: Espessura RT S6				
Idade (anos)	-7,933	0,002	-12,799	-3,068
Género masculino	0,382	0,883	-4,705	5,469
MAVC (logMAR)	-23,852	0,042	-46,834	-0,871
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,633	0,189	-1,580	0,314
Equivalente Esférico (D)	0,118	0,879	-1,405	1,642
Comprimento Axial (mm)	-0,493	0,699	-3,005	2,018
PAM (mmHg)	0,010	0,962	-0,390	0,409
PAS (mmHg)	0,061	0,617	-0,180	0,302
PAD (mmHg)	-0,096	0,651	-0,517	0,324
Diuréticos	-2,115	0,493	-8,190	3,959
Beta-bloqueantes	-3,455	0,162	-8,308	1,399

Idade: para cada aumento de 10 anos; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Arterial Diastólica (PAD); Pressão Intraocular (PIO); Pressão Arterial Média (PAM); Pressão Arterial Sistólica (PAS); valores p obtidos por modelos de regressão linear.

Nos modelos de regressão linear multivariáveis (quadro XI) observou-se uma diminuição, em média, da espessura da RT no GDA entre 6,82  $\mu\text{m}$  e 11,65  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,001$  a 0,012), para sete dos nove setores (não foi obtido nenhum modelo múltiplo para o setor N6). A espessura da RT também registou uma redução entre 4,71  $\mu\text{m}$  e 7,37  $\mu\text{m}$  por cada década de vida adicional (valores  $p$  entre 0,003 a 0,046) nos modelos multivariáveis para os setores T3, N3, S6, T6 e I6.

**Quadro XI** – Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis

Variável dependente: espessura da RT

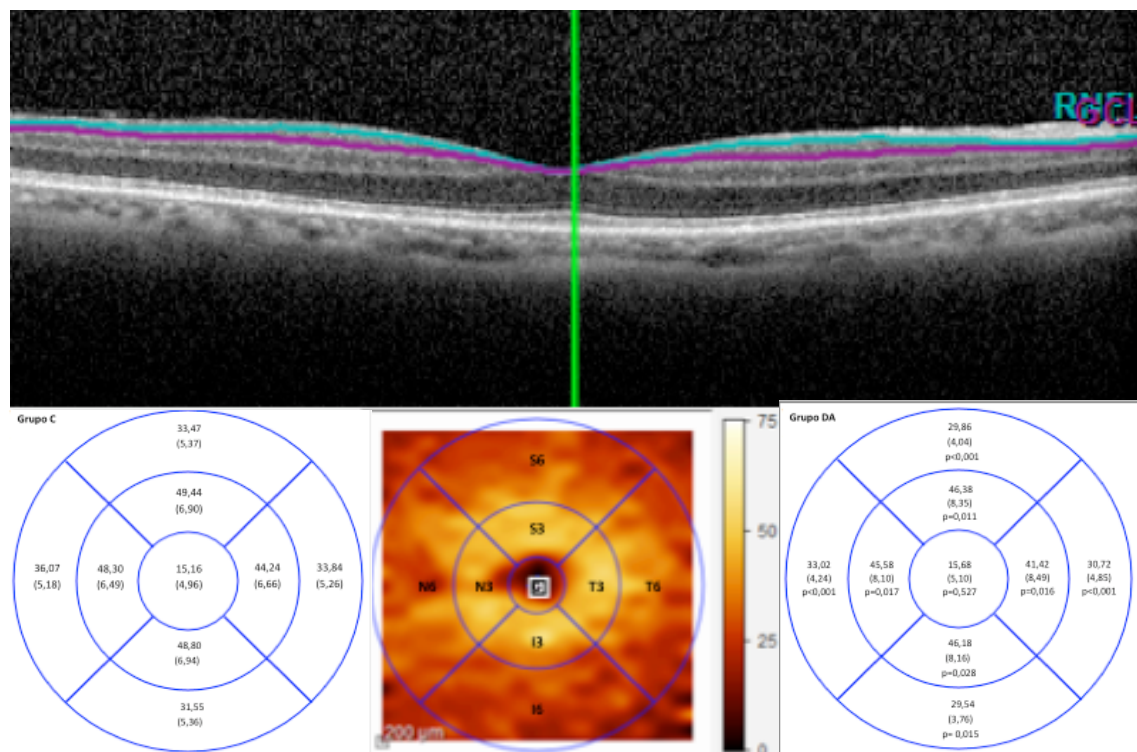
Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: espessura RT C				
Género (masculino)	15,676	<0,001 §	9,359	21,992
Comprimento axial	3,782	0,018	0,663	6,901
Variável dependente: espessura RT S3				
Grupo Alzheimer *	-9,916	0,001 §	-15,852	-3,980
Idade (anos)	-6,522	0,015	-11,784	-1,259
Variável dependente: espessura RT T3				
Grupo Alzheimer *	-6,820	0,012	-12,133	-1,508
Idade (anos)	-7,237	0,003	-11,954	-2,520
Género masculino	5,531	0,022	0,808	10,254
Equivalente esférico	1,478	0,042	0,055	2,902
Variável dependente: espessura RT I3				
Grupo Alzheimer *	-8,231	0,005	-13,916	-2,546
Equivalente esférico	1,630	0,038	0,091	3,170
Variável dependente: espessura RT N3				
Grupo Alzheimer *	-8,734	0,002	-14,161	-3,307
Idade (anos)	-5,389	0,029	-10,211	-0,567
Equivalente esférico	1,456	0,050	0,001	2,910
Variável dependente: espessura RT S6				
Grupo Alzheimer *	-11,649	<0,001 §	-16,995	-6,304
Idade (anos)	-6,126	0,012	-10,865	-1,387
Variável dependente: espessura RT T6				
Grupo Alzheimer *	-7,955	0,002	-13,048	-2,861
Idade (anos)	-4,714	0,041	-9,230	-0,198
Variável dependente: espessura RT I6				
Grupo Alzheimer *	-8,692	0,002	-14,186	-3,197
Idade (anos)	-4,953	0,046	-9,824	-0,082

\* Categoria de referência: Grupo controlo; Idade: por cada aumento de 10 anos; valores  $p$  obtidos por modelos de regressão linear. § com significado estatístico após correção de Bonferroni.

Após a correção de Bonferroni os modelos de regressão multivariáveis mostraram ainda dois setores com espessura reduzida com significado estatístico no GDA: os setores pericentral e periférico S3 e S6 (diminuição média de 9,92  $\mu\text{m}$  e 11,65  $\mu\text{m}$ , com  $p = 0,001$  e  $p < 0,001$ , respectivamente) (Quadro XII). Também foi observado um espessamento médio de 15,68  $\mu\text{m}$  no setor C na RT para o gênero masculino.

Analizando a associação entre as espessuras da RNFL peripapilar e da RT, o coeficiente de correlação de *Spearman* mostrou uma associação direta entre o quadrante TS pRNFL e o setor RT S6 ( $r_s = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ), mais forte do que a correlação encontrada entre o quadrante TS RNFL e o setor RT S3 ( $r_s = 0,28$ ;  $p < 0,001$ ).

Quando estudada a GCL, tal como previamente descrito, os resultados da análise univariável mostraram que nesta camada retiniana as diferenças foram estatisticamente significativas, entre o GDA e o GC, nos 4 setores pericentrais e nos 4 setores periféricos (Figura 7).



**Figura 7** - Espessura da camada de células ganglionares (GCL) obtida pelo programa “fast macular” (Spectralis Heidelberg) com valores da média, desvio padrão e valor p por grupo.

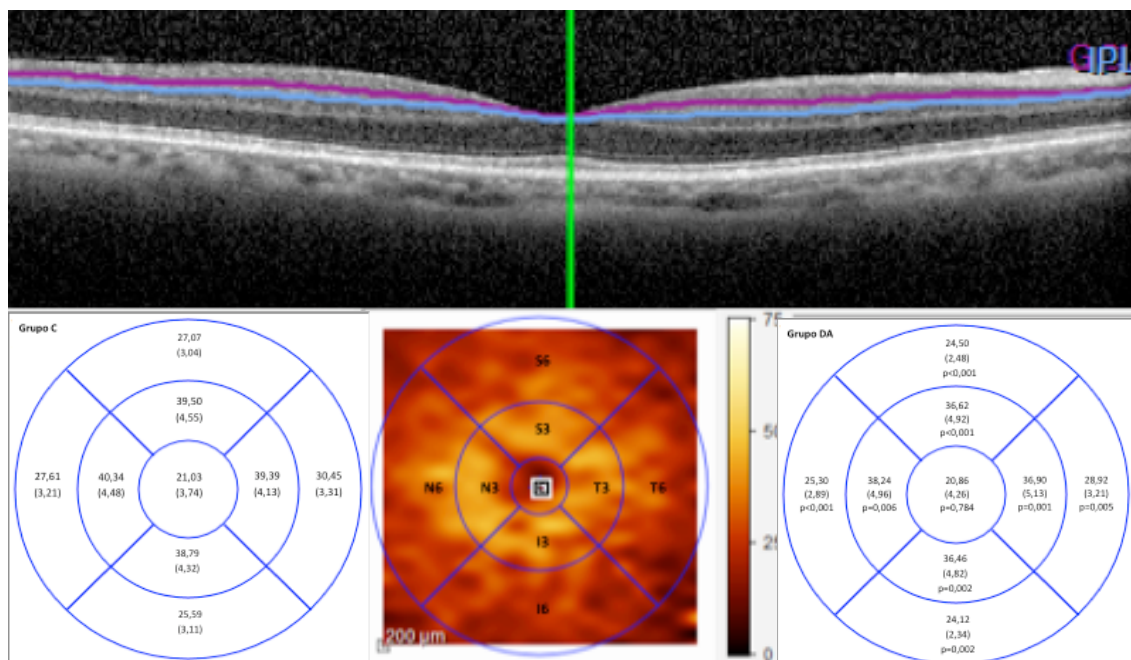
Através dos resultados obtidos pelos modelos de regressão linear múltiplos verificou-se uma diminuição da espessura da GCL no GDA em três dos quatro setores pericentrais (S3  $p = 0,016$ ; T3  $p = 0,050$ ; N3  $p = 0,043$ ) e em três dos quatro setores periféricos (S6  $p < 0,001$ ; T6  $p = 0,001$  e N6  $p = 0,001$ ) (Quadro XI). Assim, observou-se uma diminuição em média da espessura da GCL entre 2,29 e 3,28  $\mu\text{m}$  para o GDA quando comparado com o GC e entre 1,28 e 2,71  $\mu\text{m}$  por cada 10 anos de idade adicional.

**Quadro XII – Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis**  
Variável dependente: espessura da GCL

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: espessura da GCL S3				
Grupo Alzheimer *	-2,893	0,016	-5,243	-0,542
Idade (anos)	-2,073	0,049	-4,137	-0,008
Género (masculino)	-2,111	0,047	-4,189	-0,033
Variável dependente: espessura da GCL T3				
Grupo Alzheimer *	-2,288	0,050	-4,590	0,014
Idade (anos)	-2,713	0,009	-4,754	-0,673
Variável dependente: espessura da GCL N3				
Grupo Alzheimer *	-2,308	0,043	-4,548	-0,068
Idade (anos)	-2,102	0,038	-4,088	-0,116
Variável dependente: espessura da GCL S6				
Grupo Alzheimer *	-3,280	<0,001 §	-4,920	-1,640
Idade (anos)	-1,689	0,023	-3,143	-0,236
Variável dependente: espessura da GCL T6				
Grupo Alzheimer *	-2,836	0,001 §	-4,489	-1,182
PIO (mmHg)	-0,353	0,014	-0,632	-0,074
Variável dependente: espessura da GCL N6				
Grupo Alzheimer *	-2,793	0,001 §	-4,406	-1,179
Idade (anos)	-1,283	0,078	-2,713	0,147

\* Categoria de referência: Grupo controlo; Idade: para cada década de aumento; os valores de p foram obtidos através de modelos de regressão linear. § com significado estatístico após correção de Bonferroni.

Relativamente à IPL, os resultados da análise univariável mostraram diferenças estatisticamente significativas, entre o GDA e o GC, em todos os setores maculares excetuando o central (Figura 8).



**Figura 8** - Espessura da camada plexiforme interna (IPL) obtida pelo programa “fast macular (Spectralis Heidelberg) com valores da média, desvio padrão e valor p por grupo.

Na IPL, os resultados da análise multivariável mostraram que todos os setores, com exceção dos setores central e N6, apresentaram menor espessura no GDA com significado estatístico (S3  $p = 0,001$ , T3  $p = 0,003$ , I3  $p = 0,005$ , N3  $p = 0,018$ , S6  $p < 0,001$ ; T6  $p = 0,015$  e N6  $p = 0,010$ ) (Quadro XIII).

De facto, a espessura desta camada diminuiu, em média, para o GDA 2,61  $\mu\text{m}$  no setor S3 e 2,38  $\mu\text{m}$  no setor S6. No que diz respeito à idade, observou-se um decréscimo, em média, de 1,35  $\mu\text{m}$  no setor S3 ( $p = 0,047$ ) por cada 10 anos de idade adicional.

Após a correção de Bonferroni, alguns sectores das camadas internas, como os setores periféricos S6, T6 e N6 da GCL e os setores superiores S3 e S6 da IPL, mantiveram uma diminuição da espessura no GDA com significado estatístico.



**Quadro XIII** – Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis  
Variável dependente: espessura da IPL

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: espessura da IPL S3				
Grupo Alzheimer *	-2,613	0,001 §	-4,118	-1,107
Idade (anos)	-1,353	0,047	-2,688	-0,019
Variável dependente: espessura da IPL T3				
Grupo Alzheimer *	-2,195	0,003	-3,616	-0,774
Idade (anos)	-1,484	0,021	-2,744	-0,224
Variável dependente: espessura da IPL I3				
Grupo Alzheimer *	-2,057	0,005	-3,495	-0,618
Idade (anos)	-1,382	0,034	-2,657	-0,107
Variável dependente: espessura da IPL N3				
Grupo Alzheimer *	-1,806	0,018	-3,294	-0,318
Idade (anos)	-1,501	0,026	-2,820	-0,182
Variável dependente: espessura da IPL S6				
Grupo Alzheimer *	-2,383	<0,001 §	-3,326	-1,440
PIO (mmHg)	-0,927	0,030	-1,763	-0,091
Variável dependente: espessura da IPL T6				
Grupo Alzheimer *	-1,327	0,015	-2,389	-0,265
Idade (anos)	-1,017	0,034	-1,958	-0,075
Variável dependente: espessura da IPL I6				
Grupo Alzheimer *	-1,234	0,010	-2,174	-0,293
Idade (anos)	-1,242	0,004	-2,076	-0,408

\* Categoria de referência: Grupo controlo; Idade: por cada aumento de 10 anos; valores p obtidos por modelos de regressão linear. § com significado estatístico após correção de Bonferroni.

Os resultados dos modelos de regressão multivariáveis correspondentes às outras camadas, após a correção de Bonferroni, revelaram um aumento, em média, de 1,49  $\mu\text{m}$  da espessura da RNFL macular no setor T3 no GDA ( $p < 0,001$ ) (Quadro XIV) um aumento da espessura para o género masculino no setor C da INL (5,22  $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,001$ ) (Quadro XV) e no setor I3 da ONL (5,82  $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,001$ ) (Quadro XVI). Também observámos uma diminuição, em média, de 3,11  $\mu\text{m}$  no setor C da camada PR por cada 10 anos de idade adicional ( $p < 0,001$ ) (Quadro XVII). Finalmente, os setores pericentrais da camada PR tiveram uma associação direta com a espessura da corioideia após a correção de Bonferroni (Quadros XVII).

**Quadro XIV** - Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis

Variável dependente: espessura da RNFL macular

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura RNFL T3				
Grupo Alzheimer *	1,487	<0,001 §	0,881	2,094
Pressão Arterial	-0,063	0,006	-0,108	-0,018
Variável dependente: Espessura RNFL S6				
Grupo Alzheimer *	-2,280	0,022	-4,233	-0,328
Género masculino	-2,397	0,007	-4,147	-0,648
Pressão Arterial	0,086	0,042	0,003	0,168

\* Categoria de referência: Grupo Controlo; valores p obtidos por modelos de regressão linear; § com significado estatístico após correção de Bonferroni.

**Quadro XV** - Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis

Variável dependente: espessura da INL macular

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura INL C				
Grupo Alzheimer *	2,435	0,033	0,204	4,666
Género masculino	5,216	<0,001 §	3,200	7,233
Variável dependente: Espessura INL I3				
Equivalente esférico	0,520	0,011	0,119	0,921
Pressão Arterial	-0,087	0,007	-0,151	-0,024
Variável dependente: Espessura INL T6				
Grupo Alzheimer *	-0,904	0,043	-1,778	-0,030
Género masculino	0,769	0,056	-0,021	1,559
Variável dependente: Espessura INL I6				
Grupo Alzheimer *	-1,175	0,027	-2,213	-0,136
Comprimento Axial	-0,479	0,043	-0,942	-0,015
Variável dependente: Espessura INL N6				
Grupo Alzheimer *	-0,982	0,063	-2,019	0,055
Género masculino	1,136	0,017	0,201	2,071
Equivalente esférico	0,328	0,022	0,048	0,609

\* Categoria de referência: Grupo Controlo; valores p obtidos por modelos de regressão linear; § com significado estatístico após correção de Bonferroni.

**Quadro XVI** - Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis  
Variável dependente: espessura da ONL macular

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura ONL C				
Grupo Alzheimer *	-4,414	0,035	-8,519	-0,308
Género masculino	5,124	0,007	1,412	8,835
Variável dependente: Espessura ONL I3				
Género masculino	5,820	0,001 §	2,318	9,321
Medicação	-3,272	0,056	-6,629	0,085
Variável dependente: Espessura ONL N3				
Idade (anos)	-3,539	0,046	-7,014	-0,065
Género masculino	3,385	0,061	-0,157	6,927
Variável dependente: Espessura ONL I6				
Grupo Alzheimer *	-3,474	0,007	-5,993	-0,954
Género masculino	3,549	0,002	1,271	5,826
Variável dependente: Espessura ONL N6				
Género masculino	2,770	0,027	0,314	5,226
Idade (anos)	-2,420	0,049	-4,829	-0,011

\* Categoria de referência: Grupo Controlo; Idade: por cada 10 anos de aumento de idade; valores p obtidos por modelos de regressão linear; § com significado estatístico após correção de Bonferroni.

**Quadro XVII - Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis**  
Variável dependente: espessura RPE e PR macular

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura RPE C				
Idade (anos)	-0,816	0,028	-1,545	-0,088
Acuidade Visual	4,124	0,017	0,733	7,515
Variável dependente: Espessura PR C				
Idade (anos)	-3,110	<0,001 §	-4,542	-1,678
Medicação	1,707	0,017	0,308	3,107
Variável dependente: Espessura PR T3				
Idade (anos)	-1,219	0,008	-2,110	-0,329
ECT1000	0,120	0,001 §	0,050	0,190
Variável dependente: Espessura PR I3				
Idade (anos)	-1,025	0,023	-1,904	-0,146
ECI1000	0,110	0,001 §	0,040	0,170
Variável dependente: Espessura PR N3				
Idade (anos)	-0,931	0,052	-1,869	0,006
ECN1000	0,130	<0,001 §	0,060	0,190
Variável dependente: Espessura PR S6				
Idade (anos)	-0,818	0,044	-1,612	-0,023
Género masculino	0,898	0,030	0,088	1,708
Variável dependente: Espessura PR T6				
Grupo Alzheimer *	-0,950	0,027	-1,791	-0,108
Idade (anos)	-0,765	0,045	-1,511	-0,018
Variável dependente: Espessura PR I6				
Grupo Alzheimer*	-0,850	0,058	-1,730	0,030
Idade (anos)	-1,013	0,011	-1,793	-0,233
Variável dependente: Espessura PR N6				
Grupo Alzheimer*	-1,285	0,003	-2,141	-0,429
Género masculino	0,889	0,025	0,115	1,663

\* Categoria de referência: Grupo Controlo; valores p obtidos por modelos de regressão linear; RPE – do inglês Retinal Pigment Epithelium; PR – do inglês Photoreceptor ECT – Espessura coroideia temporal; ECI – Espessura coroideia inferior; ECN – Espessura coroideia nasal; § com significado estatístico após correção de Bonferroni.

## 2.3. Espessura da coroideia

### 2.3.1. Espessura da coroideia: grupo doença de Alzheimer versus grupo de controlo

Nas 13 localizações estudadas, as espessuras da coroideia diferiram com significado estatístico ( $p < 0,001$ ) entre o GDA e o GC (Quadro XVIII).

**Quadro XVIII** – Comparação da espessura da coroideia ( $\mu\text{m}$ ) entre o GDA e o GC, nas 13 localizações.

	Grupo Alzheimer (n=50)	Grupo Controlo (n=152)	Valor p
Subfoveal central	169,02 (55,03)	253,18 (58,62)	<0,001
Temporal 500 $\mu\text{m}$	163,26 (52,34)	242,39 (56,32)	<0,001
Temporal 1000 $\mu\text{m}$	163,12 (50,31)	234,30 (52,13)	<0,001
Temporal 1500 $\mu\text{m}$	170,76 (47,24)	230,81 (54,17)	<0,001
Nasal 500 $\mu\text{m}$	156,64 (55,32)	234,76 (59,53)	<0,001
Nasal 1000 $\mu\text{m}$	150,46 (58,18)	224,27 (60,09)	<0,001
Nasal 1500 $\mu\text{m}$	137,60 (59,82)	213,30 (62,03)	<0,001
Superior 500 $\mu\text{m}$	170,58 (57,95)	245,35 (54,99)	<0,001
Superior 1000 $\mu\text{m}$	173,68 (59,32)	244,13 (53,51)	<0,001
Superior 1500 $\mu\text{m}$	179,50 (60,09)	241,41 (53,74)	<0,001
Inferior 500 $\mu\text{m}$	160,86 (65,91)	236,11 (61,36)	<0,001
Inferior 1000 $\mu\text{m}$	159,66 (64,76)	232,53 (60,33)	<0,001
Inferior 1500 $\mu\text{m}$	161,98 (74,56)	226,27 (65,19)	<0,001

Resultados expressos com média (DP). Valores p obtidos por modelos de regressão linear univariável.

Os resultados da análise univariável das restantes variáveis são apresentados nos Quadros XIX - XXII.

**Quadro XIX** - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis  
Variáveis dependentes: Espessuras Coroideias Subfoveal e Temporais à fóvea

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura Coroideia subfoveal central				
Idade (anos)	-29,500	0,003	-48,536	-10,464
Género masculino	9,282	0,357	-10,532	29,097
MAVC (logMAR)	-86,151	0,060	-175,986	3,683
PIO – Goldmann (mmHg)	-1,772	0,346	-5,475	1,931
Equivalente Esférico (D)	2,429	0,421	-3,509	8,367
Comprimento Axial (mm)	-1,175	0,813	-10,980	8,630
PAM (mmHg)	-0,964	0,221	-2,513	0,584
Variável dependente: Espessura Coroideia 500 µm temporal à fóvea				
Idade (anos)	-29,725	0,001	-47,825	-11,626
Género masculino	14,176	0,139	-4,653	33,004
MAVC (logMAR)	-96,887	0,026	-182,237	-11,536
PIO – Goldmann (mmHg)	-1,064	0,554	-4,599	2,472
Equivalente Esférico (D)	3,026	0,293	-2,629	8,680
Comprimento Axial (mm)	-1,203	0,800	-10,551	8,146
PAM (mmHg)	-0,546	0,469	-2,029	0,938
Variável dependente: Espessura Coroideia 1000 µm temporal à fóvea				
Idade (anos)	-26,062	0,003	-43,230	-8,895
Género masculino	7,098	0,434	-10,765	24,962
MAVC (logMAR)	-87,898	0,033	-168,636	-7,159
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,327	0,847	-3,671	3,016
Equivalente Esférico (D)	2,779	0,306	-2,566	8,124
Comprimento Axial (mm)	1,834	0,683	-6,998	10,666
PAM (mmHg)	-0,176	0,805	-1,579	1,226
Variável dependente: Espessura Coroideia 1500 µm temporal à fóvea				
Idade (anos)	-25,193	0,002	-41,127	-9,259
Género masculino	-1,784	0,833	-18,418	14,850
MAVC (logMAR)	-56,156	0,144	-131,685	19,374
PIO – Goldmann (mmHg)	0,445	0,778	-2,663	3,554
Equivalente Esférico (D)	2,047	0,418	-2,928	7,022
Comprimento Axial (mm)	2,688	0,519	-5,520	10,895
PAM (mmHg)	-0,173	0,794	-1,476	1,129

\* Idade: por cada aumento de 10 anos; valores p obtidos por modelos de regressão linear; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Intraocular (PIO); Pressão Arterial Média (PAM).

**Quadro XX** - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis  
Variáveis dependentes: Espessuras Coroideias nasais à fóvea

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura Coroideia 500 µm nasal à fóvea				
Idade (anos)	-31,360	0,001	-50,133	-12,586
Género feminino	10,724	0,282	-8,872	30,320
MAVC (logMAR)	-75,243	0,097	-164,334	13,847
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,237	0,899	-3,910	3,437
Equivalente Esférico (D)	2,978	0,318	-2,894	8,850
Comprimento Axial (mm)	-2,271	0,645	-11,972	7,430
PAM (mmHg)	-0,438	0,575	-1,975	1,098
Variável dependente: Espessura Coroideia 1000 µm nasal à fóvea				
Idade (anos)	-37,115	<0,001	-55,699	-18,531
Género feminino	12,206	0,221	-7,389	31,800
MAVC (logMAR)	-73,563	0,105	-162,750	15,624
PIO – Goldmann (mmHg)	-1,122	0,547	-4,795	2,550
Equivalente Esférico (D)	4,033	0,177	-1,831	9,897
Comprimento Axial (mm)	-3,395	0,491	-13,097	6,307
PAM (mmHg)	-0,037	0,962	-1,573	1,499
Variável dependente: Espessura Coroideia 1500 µm nasal à fóvea				
Idade (anos)	-33,867	0,001	-53,168	-14,565
Género feminino	15,404	0,133	-4,741	35,550
MAVC (logMAR)	-77,656	0,097	-169,495	14,183
PIO – Goldmann (mmHg)	-2,060	0,283	-5,836	1,715
Equivalente Esférico (D)	4,899	0,111	-1,130	10,929
Comprimento Axial (mm)	-5,540	0,275	-15,516	4,436
PAM (mmHg)	-0,033	0,967	-1,613	1,548

\* Idade: por cada aumento de 10 anos; valores p obtidos por modelos de regressão linear; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Intraocular (PIO); Pressão Arterial Média (PAM).

**Quadro XXI** - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis  
Variáveis dependentes: Espessuras Coroideias superiores à fóvea

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura Coroideia 500 µm superior à fóvea				
Idade (anos)	-27,055	0,003	-45,042	-9,067
Género masculino	6,673	0,483	-12,042	25,388
MAVC (logMAR)	-112,006	0,006	-196,097	-27,915
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,933	0,600	-4,433	2,567
Equivalente Esférico (D)	0,256	0,928	-5,356	5,869
Comprimento Axial (mm)	-3,013	0,521	-12,258	6,231
PAM (mmHg)	-0,197	0,790	-1,656	1,261
Variável dependente: Espessura Coroideia 1000 µm superior à fóvea				
Idade (anos)	-25,591	0,005	-43,165	-8,017
Género masculino	11,593	0,211	-6,619	29,805
MAVC (logMAR)	-87,724	0,037	-170,278	-5,171
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,550	0,751	-3,966	2,867
Equivalente Esférico (D)	0,814	0,770	-4,662	6,289
Comprimento Axial (mm)	-0,782	0,865	-9,811	8,247
PAM (mmHg)	-0,203	0,780	-1,634	1,228
Variável dependente: Espessura Coroideia 1500 µm superior à fóvea				
Idade (anos)	-24,958	0,005	-42,149	-7,768
Género masculino	9,223	0,309	-8,613	27,059
MAVC (logMAR)	-75,681	0,067	-156,619	5,258
PIO – Goldmann (mmHg)	-1,907	0,260	-5,239	1,424
Equivalente Esférico (D)	3,453	0,203	-1,881	8,788
Comprimento Axial (mm)	-1,178	0,793	-10,008	7,652
PAM (mmHg)	0,314	0,657	-1,082	1,711

\* Idade: por cada aumento de 10 anos; valores p obtidos por modelos de regressão linear; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Intraocular (PIO); Pressão Arterial Média (PAM).



**Quadro XXII - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis**

Variáveis dependentes: Espessuras Coroideias inferiores à fóvea

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura Coroideia 500 µm inferior à fóvea				
Idade (anos)	-29,675	0,003	-49,344	-10,007
Género masculino	9,402	0,366	-11,048	29,852
MAVC (logMAR)	-85,873	0,069	-178,638	6,893
PIO – Goldmann (mmHg)	-1,262	0,516	-5,088	2,564
Equivalente Esférico (D)	3,452	0,267	-2,667	9,571
Comprimento Axial (mm)	-4,466	0,384	-14,567	5,635
PAM (mmHg)	-0,237	0,771	-1,846	1,371
Variável dependente: Espessura Coroideia 1000 µm inferior à fóvea				
Idade (anos)	-27,437	0,006	-46,758	-8,116
Género masculino	8,771	0,389	-11,273	28,815
MAVC (logMAR)	-78,128	0,092	-169,139	12,883
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,932	0,625	-4,683	2,820
Equivalente Esférico (D)	2,737	0,370	-3,266	8,740
Comprimento Axial (mm)	-4,753	0,345	-14,648	5,143
PAM (mmHg)	-0,278	0,728	-1,854	1,298
Variável dependente: Espessura Coroideia 1500 µm inferior à fóvea				
Idade (anos)	-30,123	0,004	-50,540	-9,705
Género masculino	10,505	0,330	-10,697	31,707
MAVC (logMAR)	-58,167	0,237	-154,835	38,501
PIO – Goldmann (mmHg)	-1,781	0,377	-5,746	2,183
Equivalente Esférico (D)	4,117	0,202	-2,223	10,457
Comprimento Axial (mm)	-8,231	0,121	-18,664	2,202
PAM (mmHg)	-0,022	0,979	-1,692	1,648

\* Idade: por cada aumento de 10 anos; valores p obtidos por modelos de regressão linear; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Intraocular (PIO); Pressão Arterial Média (PAM).

Nos modelos de regressão multivariáveis, após o ajustamento para a idade, equivalente esférico, MAVC, PIO, comprimento axial e PAM, identificámos diferenças significativas na EC entre os grupos (GDA e GC), em todas as localizações estudadas (Quadro XXIII).

Nas 13 localizações estudadas, excetuando os 500 e 1000 µm superiores e os 1000 µm inferiores à fóvea, independentemente do grupo, a idade associou-se negativamente com a EC com a EC, verificando-se uma diminuição média entre 15,5 e 28,4 µm, por cada década adicional. O equivalente esférico também se associou com a EC em quatro localizações, nomeadamente nos 1000 e 1500 µm nasais e nos 1500 µm superiores e inferiores à fóvea. Assim, por cada aumento de 1 dioptria de equivalente esférico, a EC encontrou-se aumentada no GDA, em média, entre 5,3 e 7,2 µm (Quadro XXIII).

**Quadro XXIII – Resultados dos modelos de regressão linear multivariáveis**  
Variável dependente : espessura da coroideia.

Modelo*	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança de 95%	
Variável dependente: Espessura coroideia subfoveal central				
Grupo Alzheimer *	-80,810	<0,001	-99,528	-66,091
Idade (anos)	-16,963	0,045	-33,559	-0,368
Variável dependente: Espessura coroideia 500 µm temporal à fovea				
Grupo Alzheimer *	-75,582	<0,001	-93,485	-57,680
Idade (anos)	-18,000	0,026	-33,872	-2,127
Variável dependente: Espessura coroideia 1000 µm temporal à fovea				
Grupo Alzheimer *	-68,118	<0,001	-85,383	-50,853
Idade (anos)	-15,494	0,047	-30,801	-0,187
Variável dependente: Espessura coroideia 1500 µm temporal à fovea				
Grupo Alzheimer *	-56,817	<0,001	-73,304	-40,330
Idade (anos)	-16,378	0,028	-30,995	-1,761
Variável dependente: Espessura coroideia 500 µm nasal à fovea				
Grupo Alzheimer *	-74,206	<0,001	-93,108	-55,304
Idade (anos)	-19,848	0,021	-36,606	-3,089
Variável dependente: Espessura coroideia 1000 µm nasal à fovea				
Grupo Alzheimer *	-70,080	<0,001	-88,938	-51,222
Idade (anos)	-28,399	0,001	-45,154	-11,644
Equivalente esférico	6,422	0,013	1,369	11,476
Variável dependente: Espessura coroideia 1500 µm nasal à fovea				
Grupo Alzheimer *	-72,878	<0,001	-92,412	-53,344
Idade (anos)	-24,992	0,005	-42,348	-7,635
Equivalente esférico	7,242	0,007	2,007	12,477
Variável dependente: Espessura coroideia 1500 µm superior à fovea				
Grupo Alzheimer *	-60,019	<0,001	-77,838	-42,199
Idade (anos)	-17,421	0,031	-33,254	-1,588
Equivalente esférico	5,283	0,030	0,508	10,059
Variável dependente: Espessura coroideia 500 µm inferior à fovea				
Grupo Alzheimer *	-71,580	<0,001	-91,832	-51,328
Idade (anos)	-18,570	0,043	-36,525	-0,615
Variável dependente: Espessura coroideia 1500 µm inferior à fovea				
Grupo Alzheimer *	-61,618	<0,001	-83,369	-39,867
Idade (anos)	-22,626	0,022	-41,951	-3,301
Equivalente esférico	6,144	0,039	0,315	11,973

\* Categoria de referência : Grupo Controlo; Idade: por cada aumento de 10 anos; valores p obtidos por modelos de regressão linear.

### 2.3.2. Espessura da coróideia : Grupo Doença de Alzheimer *versus* Grupo Controlo 2

Com o intuito de testar a robustez da associação entre a doença e a EC foi introduzido um grupo de 50 indivíduos mais idosos sem DA (GC2) com idade média de 82,1 anos (3,67) e distribuição por género semelhante ao GDA ( $p = 0,832$ ). A MAVC foi significativamente menor nos doentes do GDA comparando com o GC e o GC2 ( $p < 0,001$  e  $p = 0,001$ , respetivamente). Quanto ao equivalente esférico, também foi encontrada uma diferença significativa entre o GAD e o GC2 ( $p = 0,021$ ). Não foram encontradas outras diferenças significativas entre os grupos (Quadro XXIV).

**Quadro XXIV** - Características demográficas e clínicas dos 3 grupos.

	Grupo Alzheimer (n=50)	Grupo Controlo (n=152)	Grupo Controlo 2 (n=50)
Idade (anos)	73,1 (5,36)	71,0 (4,62)	82,1 (3,67)
Género masculino n (%)	16 (32)	55 (36)	17 (34)
MAVC (logMAR)	0,121 (0,153)	0,040 (0,073)	0,038 (0,066)
PIO – Goldmann (mmHg)	15,52 (2,62)	14,72 (2,51)	14,54 (2,32)
Equivalente esférico (D)	0,995 (1,43)	0,700 (1,64)	0,267 (1,80)
Comprimentos axial (mm)	22,44 (0,91)	22,49 (0,99)	22,48 (0,96)
Pressão Arterial média (mmHg)	98,91 (94,67-103,33)	97,87 (93,75-101,25)	97,84 (94,00-100,42)

Resultados expressos em média (DP) ou mediana (IQR:  $P_{25} - P_{75}$ ), conforme adequado. MAVC - Melhor Acuidade Visual Corrigida, PIO - Pressão Intraocular.

**Quadro XXV** – Comparação da espessura da coróideia ( $\mu\text{m}$ ) entre o GDA e o GC2, nas 13 localizações.

	Grupo Alzheimer (n=50)	Grupo Controlo 2 (n=50)	Valor p
Subfoveal central	169,02 (55,03)	189,58 (55,93)	0,067
Temporal 500 $\mu\text{m}$	163,26 (52,34)	186,12 (52,59)	0,032
Temporal 1000 $\mu\text{m}$	163,12 (50,31)	185,44 (54,96)	0,037
Temporal 1500 $\mu\text{m}$	170,76 (47,24)	178,52 (53,89)	0,446
Nasal 500 $\mu\text{m}$	156,64 (55,32)	172,48 (56,12)	0,158
Nasal 1000 $\mu\text{m}$	150,46 (58,18)	166,06 (57,12)	0,179
Nasal 1500 $\mu\text{m}$	137,60 (59,82)	156,34 (60,59)	0,123
Superior 500 $\mu\text{m}$	170,58 (57,95)	186,40 (56,01)	0,154
Superior 1000 $\mu\text{m}$	173,68 (59,32)	190,44 (56,38)	0,151
Superior 1500 $\mu\text{m}$	179,50 (60,09)	189,50 (55,78)	0,391
Inferior 500 $\mu\text{m}$	160,86 (65,91)	177,04 (55,51)	0,187
Inferior 1000 $\mu\text{m}$	159,66 (64,76)	174,40 (62,30)	0,249
Inferior 1500 $\mu\text{m}$	161,98 (74,56)	159,70 (60,63)	0,867

Resultados expressos com média (DP). Valores p obtidos por modelos de regressão linear univariáveis.

Apesar de, globalmente, não ter sido encontrada uma diferença significativa na EC, observou-se uma tendência geral para uma diminuição da EC, em média, nos doentes do GDA em comparação com o GC2 (EC variando de 137,6 a 179,5  $\mu\text{m}$  e de 156,3 para 190,4  $\mu\text{m}$ , respetivamente). Esta tendência foi estatisticamente significativa em duas localizações: 500 e 1000  $\mu\text{m}$  temporais à fóvea ( $p = 0,032$  e  $p = 0,037$ , respetivamente). A comparação detalhada da EC entre os grupos GDA e GC2 está descrita no Quadro XXVI, não tendo sido obtido nenhum modelo de regressão multivariável. Destacamos os resultados da análise univariável para a EC subfoveal, dos 500  $\mu\text{m}$  e dos 1000  $\mu\text{m}$  temporais à fóvea no quadro XXVI. Contudo, após as correções de Bonferroni não se encontraram diferenças significativas relativamente à EC entre os grupos (GDA e GC2).

**Quadro XXVI - Resultados dos modelos de regressão linear univariáveis**

Variáveis dependentes: Espessuras Coroideias subfoveal, 500 e 1000  $\mu\text{m}$  temporais à fóvea

Modelo	Estimativa do coeficiente	Valor p	Intervalo de Confiança 95%	
Variável dependente: Espessura Coroideia subfoveal				
Idade (anos)	6,391	0,466	-10,934	23,717
Género masculino	-15,373	0,200	-38,998	8,252
MAVC (logMAR)	-29,511	0,517	-119,647	60,625
PIO – Goldmann (mmHg)	0,663	0,770	-3,817	5,142
Equivalente Esférico (D)	-3,179	0,352	-9,924	3,567
Comprimento Axial (mm)	0,892	0,883	-11,157	12,942
PAM (mmHg)	-1,326	0,151	-3,143	0,491
Variável dependente: Espessura Coroideia 500 µm temporal à fóvea				
Idade (anos)	8,519	0,306	-7,926	24,964
Género masculino	-11,839	0,300	-34,389	10,710
MAVC (logMAR)	-26,911	0,535	-112,707	58,885
PIO – Goldmann (mmHg)	-0,698	0,746	-4,960	3,565
Equivalente Esférico (D)	-0,916	0,778	-7,362	5,529
Comprimento Axial (mm)	1,748	0,763	-9,715	13,211
PAM (mmHg)	-1,307	0,137	-3,037	0,423
Variável dependente: Espessura Coroideia 1000 µm temporal à fóvea				
Idade (anos)	8,907	0,286	-7,578	25,393
Género masculino	-12,494	0,275	-35,097	10,109
MAVC (logMAR)	-25,624	0,556	-111,691	60,442
PIO – Goldmann (mmHg)	-1,001	0,643	-5,274	3,271
Equivalente Esférico (D)	-1,022	0,754	-7,486	5,442
Comprimento Axial (mm)	1,533	0,792	-9,965	13,032
PAM (mmHg)	-0,415	0,639	-2,168	1,338

\* Idade: por cada aumento de 10 anos; valores p obtidos por modelos de regressão linear; Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC); Pressão Intraocular (PIO); Pressão Arterial Média (PAM).

## CAPÍTULO V – DISCUSSÃO

À medida que a população do país envelhece, aumentam as doenças crônicas e degenerativas como a demência de Alzheimer. Esta demência causa dependência não apenas física, mas também comportamental e, o idoso que já é vítima de inúmeros preconceitos estabelecidos pela sociedade sofre ainda mais, pois os sintomas da doença incluem a perda de memória e a perda da função visual que o tornam mais vulnerável e dependente.

O objetivo das intervenções em saúde mental para pessoas idosas é preservar e reforçar a sua autonomia. O respeito por esta deve ser universal, embora o processo de avaliação da capacidade possa variar e muitas decisões éticas difíceis envolvam princípios contraditórios, nomeadamente respeitar o direito do indivíduo à autodeterminação e às decisões que toma em relação aos cuidados de saúde e de apoio social, desde que possua capacidade para fazê-lo.

Participar em estudos científicos pode e deve ser do interesse do próprio, não só porque a intervenção é não invasiva, isenta de riscos, mas também por se tratar de uma oportunidade que os participantes têm de se sentir úteis perante a sociedade, tendo sido tomadas todas as precauções no sentido de reduzir os incómodos para estes e seus acompanhantes.

Pelo exposto, optou-se pelo direito do indivíduo à autodeterminação tendo em conta a avaliação neurológica e neuropsicológica, existindo vários instrumentos clínicos validados para o efeito, incluindo *Clinical Dementia Rating* (CDR) e Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS do inglês *Alzheimer's Disease Assessment Scale*)<sup>120</sup>.

Para fazer o diagnóstico clínico de DA podem ser usados vários critérios diagnósticos, nomeadamente, os do NINCDS-ADRDA<sup>4,27</sup> e os do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V). Apesar de, atualmente, o diagnóstico definitivo de DA ainda só poder ser feito através de exame patológico, uma série de exames de neuroimagem, como a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) com atrofia do lobo temporal, ou a tomografia por emissão de positrões (PET do inglês *Positron Emission Tomography*) com atividade cerebral reduzida detetada por alterações no metabolismo da glicose suportam o seu diagnóstico clínico<sup>37</sup>. Também os marcadores bioquímicos do líquido cefalorraquidiano (LCR) têm sido sugeridos como potenciais biomarcadores para a detecção precoce da DA (diminuição dos níveis de proteína A $\beta$  e aumento dos níveis de proteínas tau e proteínas tau fosforiladas)<sup>37,189,190</sup>.

Sabemos que para obtermos a análise do líquido cefalorraquidiano teremos de submeter estes doentes a uma técnica invasiva, que os resultados dos testes neuropsicológicos podem ser imprecisos e que os métodos imagiológicos cerebrais são onerosos e demorados. Já o nervo ótico, a retina e a coróideia são estruturas de fácil acesso para a obtenção de imagens e podem constituir uma alternativa simples e acessível para que possamos extrapolar sobre o que poderíamos observar no cérebro assim como a sua vascularização.

## RETINA

Inicialmente, os estudos *in vivo* não-invasivos sobre a neuropatia ótica em doentes com DA usando retinografias descreviam alterações da RNFL<sup>130,131</sup>, assim como aumento da relação escavação-disco que tentaram correlacionar com a duração da doença<sup>90</sup>. Este método, no entanto, tem certas desvantagens, uma vez que é subjetivo, dependente do observador<sup>133</sup>. Mais tarde, os estudos não-invasivos da camada de fibras nervosas retinianas e o disco ótico utilizando a SLO mostraram diminuição das fibras nervosas peripapilares<sup>129</sup>. Curiosamente, um estudo com polarimetria de varrimento laser (SLP do inglês *Scanning Laser Polarimetry*) não relatou diferenças entre doentes com DA e indivíduos do grupo controlo<sup>191</sup>.

Os primeiros estudos com recurso ao TD-OCT avaliaram a degeneração do nervo ótico no AD<sup>90,132,157,164,192,193</sup>, mas esta tecnologia tinha certas limitações<sup>147,194,195</sup>. Os estudos com SD-OCT, proporcionando maior velocidade de varredura e melhor resolução das imagens, confirmaram alterações estatisticamente significativas na RNFL de doentes com DA<sup>162,168-171,173,196-199</sup>.

Desde Parisi *et al.*, a diminuição da espessura da RNFL tem sido demonstrada com OCT, no entanto, foram relatadas diferenças quanto aos quadrantes peripapilares mais afetados<sup>135,168,198</sup>. Esta atrofia da RNFL pode progredir dos quadrantes superiores nos estádios iniciais da DA ou do DCL para os quadrantes inferiores nos estádios mais avançados da doença<sup>168</sup>. Se existe ou não uma associação entre as alterações da retina e a gravidade da demência também continua a ser uma questão controversa. Apesar da maioria dos estudos ter concluído que o OCT pode ser usado para detetar alterações precoces no DCL e na DA, a maioria não relatou diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos de doentes<sup>138,164,169,193,200</sup>. Além disso, as meta-análises que tentaram determinar a utilidade do OCT como ferramenta para avaliar a progressão da doença e seu prognóstico não conseguiram determinar uma associação entre a espessura da RNFL e a gravidade clínica da demência<sup>38,87,165,166</sup>.

No nosso estudo, na análise multivariável, e após o ajustamento pela idade, género, MAVC, PIO, comprimento axial, equivalente esférico e PAM, os resultados mostraram que a média global e o quadrante temporal superior da RNFL peripapilar eram estatisticamente menos espessos no GDA que no GC. Crê-se que a diminuição da espessura da RNFL reflita a perda axonal que pode ocorrer como resultado da deposição direta de placas de A $\beta$  na retina ou como resultado da degeneração retrógrada dos axónios das células ganglionares retinianas.

Se inicialmente, os estudos com OCT quantificaram sobretudo a espessura da RNFL pela sua possível relação com a sensibilidade média do campo visual correspondente <sup>201</sup>, posteriormente, a mácula e as suas camadas mais internas tornaram-se o alvo de estudo preferencial por obviar as desvantagens da primeira. Destas, destacam-se o facto da atrofia da RNFL se tornar evidente apenas alguns meses após a disfunção irreversível das células ganglionares e a influência de elementos como os vasos sanguíneos e as células gliais na espessura da RNFL peripapilar <sup>201,202</sup>. Também a menor variabilidade interindividual da disposição dos feixes neuronais e a ausência de grandes vasos retinianos na área macular, faz com que a espessura macular reflita melhor a perda neuronal das células ganglionares retinianas e seja preferível para estudar a relação entre a estrutura e a função visual central <sup>203</sup>.

Assim, as publicações mais recentes relatam alterações maculares no complexo de células ganglionares compreendendo a GCL e a IPL <sup>87,135,138,164–169,159,170–172</sup>. Pelo menos um estudo anterior ao nosso, utilizando também o SD-OCT tinha mostrado uma redução difusa da RNFL e da GCL combinadas na DA <sup>173</sup>, embora os autores não tenham sido capazes de determinar qual a camada mais afetada na DA. Outros estudos demonstraram diminuição da IPL em doentes com DA <sup>171,173,198,200</sup>. Esta redução da espessura do complexo das células ganglionares (GCL, IPL e RNFL peripapilar) que ocorre na DA é superior à diminuição da espessura destas camadas relacionada com a idade por si só (cerca de 0,3  $\mu$ m por ano) <sup>204</sup>. A diminuição da espessura macular das GCL e IPL pode ser um marcador mais sensível de neurodegeneração no DCL e na DA do que a avaliação da RT <sup>169,193</sup>.

Apenas um estudo relatou correlação entre os scores do MMSE e o volume macular <sup>171</sup>. Um estudo recente da SD-OCT descobriu que a redução do volume de massa cinzenta dos lobos occipitais e temporais estava associada à diminuição da GCL e da IPL em indivíduos sem demência <sup>173</sup>. Uma vez que essas regiões corticais são um local de precoce deposição das placas senis e NFTs, os achados descritos por Ong e colaboradores sugeriram a possibilidade

da espessura das GCL e IPL poder refletir alterações neurodegenerativas do cérebro, mesmo antes do início clínico da demência <sup>173</sup>.

Mais uma vez, os modelos de regressão linear multivariáveis para a variável dependente - espessura retiniana, após ajuste para idade, género, MAVC, PIO, comprimento axial, equivalente esférico e PAM, suportam a importância da DA na diminuição da espessura especialmente nos setores paracentrais e superiores da RT, GCL e IPL. A maior significância estatística nos setores superiores permite, de alguma forma, diferenciar o diagnóstico da neuropatia ótica glaucomatosa de outra possível neuropatia ótica relacionada com a DA. O coeficiente de Spearman mostrou uma correlação mais forte entre o quadrante TS da RNFL peripapilar e a espessura do setor S6 da RT do que entre este quadrante TS e o setor S3 da RT. Este atingimento preferencial pelos setores maculares superiores na DA explicaria os defeitos no hemisfério visual inferior descritos anteriormente na AD <sup>9,81,82</sup>, provavelmente associados ao aumento do risco de quedas nestes doentes <sup>85,86</sup>. Também, Armstrong encontrou uma maior densidade de placas senis e NFTs no *gyrus cuneal* do que no *gyrus língual* <sup>59</sup>, sugerindo a explicação para os defeitos de campo predominantemente inferiores relatados por Trick *et al.* na DA, tendo ficado por esclarecer se a doença cortical por si só, era a responsável pela perda do campo visual <sup>80,97</sup>.

O facto dos setores mais atingidos serem os paracentrais S3, T3, I3 e N3, conforme já tínhamos descrito noutro estudo realizado em doentes da consulta de neuroftalmologia, pode sugerir que estes setores localizados entre os 1 e 3 mm centrados à fóvea sejam os mais sensíveis para a deteção de patologia das vias óticas, quer por atingimento direto quer retrógrado transínico. Relativamente à OPL, observámos uma redução significativa da espessura nos setores S3, I3 e N3. O atingimento de ambas as camadas plexiformes nestes 3 setores paracentrais pode também refletir a diminuição das sinapses nessas áreas e, eventualmente contribuir para a disfunção visual na DA, sobretudo da visão cromática e dos campos visuais descritos por vários autores <sup>44,81,82,97</sup>.

Quando analisamos as diferentes áreas da mácula, observamos que a assimetria macular classicamente descrita, com os setores nasais mais espessos que os temporais e os superiores mais espessos que os inferiores, é confirmada apenas no GC. A Assimetria vertical encontra-se atenuada ou invertida no GDA, o que poderá constituir mais um marcador desta doença.



## COROIDEIA

A corioideia é um plexo vascular localizado entre a retina e a esclerótica formando o sistema vascular com o maior fluxo de qualquer tecido no corpo humano. O principal papel da corioideia é fornecer oxigénio à retina neurosensorial <sup>205,206</sup>, no entanto, existem evidências que sugerem múltiplos papéis incluindo a termorregulação através da dissipação de calor, ajuste posicional da retina por alterações da sua espessura, modulação da PIO através do controlo vasomotor do fluxo sanguíneo, secreção de fatores de crescimento e drenagem de humor aquoso através da via uveoscleral <sup>207–210</sup>

Tradicionalmente, a corioideia é descrita como um conjunto de vasos dispostos em diferentes camadas (da porção mais interna para a externa): membrana de Bruch, coriocalilar, camada de Sattler e camada de Haller e a supracorioideia. As camadas vasculares de Haller e Sattler são compostas por vasos que abastecem e drenam a coriocalilar, bem como por melanócitos, fibroblastos, células do sistema imunológico, neurónios e substância fundamental <sup>211</sup>.

Historicamente, a visualização da corioideia era possível com o recurso à ultrassonografia <sup>212</sup>, à fluxometria laser doppler <sup>213</sup> ou à angiografia por verde de indocianina <sup>214</sup>. Apesar da injeção do corante fluorescente permitir adquirir uma imagem bidimensional do padrão vascular da corioideia, constitui uma técnica invasiva e a ultrassonografia não permite boa definição da corioideia em condições não patológicas.

Spaide *et al.* descreveram pela primeira vez a técnica conhecida como tomografia de coerência ótica de imagem de profundidade avançada (EDI-OCT) que consegue obter maior resolução e profundidade de campo e permite adquirir imagens em 3D do segmento posterior do olho, incluindo a corioideia <sup>187</sup>.

A corioideia pode estar afetada em muitas doenças da retina e vários estudos reportaram diminuição da EC na Degenerescência Macular da Idade (DMI) <sup>215,216</sup>, embora não tenha sido universalmente descrita. Spaide *et al.* designaram por atrofia da corioideia relacionada com a idade, uma condição que afeta indivíduos mais idosos, em que a EC é menor do que a expectável para a sua faixa etária <sup>184</sup>. Parece tratar-se de uma entidade à parte da DMI com evidência de estreitamento do lúmen e redução na densidade dos vasos da coriocalilar e do estroma da corioideia. Noutras patologias, tais como na retinopatia serosa central, na vasculopatia polipoidal ou na coroidite, estão descritos aumentos da EC <sup>217–219</sup>.

Como qualquer estrutura vascular, a coroideia também é suscetível de sofrer alterações estruturais e funcionais com o aumento da idade. Este facto pode ser responsável por uma redução na perfusão para a retina externa e ter impacto na função visual.

De acordo com estudos histológicos, a EC subfoveal humana mede aproximadamente 194  $\mu\text{m}$  à nascença e diminui para aproximadamente 80  $\mu\text{m}$  à idade de 90 anos <sup>71</sup>. Estudos *in vivo* demonstraram que a EC varia topograficamente dentro do polo posterior e está inversamente relacionada com a idade, diminuindo aproximadamente 16  $\mu\text{m}$  por cada década de vida <sup>220</sup>.

A EC associou-se de forma negativa com a idade em ambos os grupos, diminuindo entre 1,5 a 2,8  $\mu\text{m}$  por cada ano de vida, resultado este que está de acordo com o descrito na literatura <sup>187,220</sup>.

O *Beijing Eye Study* encontrou várias associações entre a EC subfoveal e diversas variáveis que devem ser consideradas como fatores a ter em conta quando interpretamos os seus resultados <sup>221</sup>. Assim, a EC subfoveal aumenta significativamente com idade mais jovem, o comprimento axial mais curto e o género masculino, sendo 18% mais espessa nos homens <sup>222</sup>. Estes autores verificaram que a EC subfoveal diminuiu 15  $\mu\text{m}$  por cada dioptria de miopia ou 32  $\mu\text{m}$  por cada milímetro de aumento do comprimento axial. Lee *et al.* demonstraram que os indivíduos com comprimentos axiais mais curtos e os do género masculino apresentavam uma maior variação circadiana da EC, sendo a espessura matinal significativamente maior que a noturna, podendo variar em média 33,7  $\mu\text{m}$  ao longo do dia <sup>215,223</sup>.

Relativamente à DA, já tinha sido demonstrada em modelos de animais transgénicos de DA uma acumulação amiloide dependente da idade na vasculatura coroideia. Também a redução da EC na DA foi reportada em estudos utilizando EDI-OCT <sup>178,180,224</sup>.

No nosso estudo, utilizámos o EDI-OCT e realizámos todos os exames no mesmo período do dia (entre as 14 e as 16h), com o intuito de evitarmos as variações circadianas. Na análise multivariável, após o ajustamento para a idade, sexo, MAVC, PIO, comprimento axial, equivalente esférico e PAM, a diminuição da EC foi estatisticamente significativa em todas as localizações estudadas, quando comparados os grupos GDA e GC. A robustez desta diferença tão significativa foi comprovada quando comparámos os dados do GDA com o GC2 com uma idade média aproximadamente dez anos maior. A diminuição da EC mantinha-se no GDA e a diferença mais pronunciada localizou-se na região subfoveal e nos 500 e 1000  $\mu\text{m}$  temporais à fóvea. Margolis e Spaide demonstraram que a EC macular é assimétrica <sup>225–228</sup>, sendo mais espessa a nível subfoveal, no quadrante superior relativamente ao inferior, diminuindo sobretudo nasalmente, atingindo os 145  $\mu\text{m}$  a 3 mm nasais à fóvea <sup>187</sup>. A menor EC no

quadrante nasal inferior da mácula tem sido explicada pela localização do encerramento embriológico da vesícula ótica<sup>229,230</sup>. Os nossos resultados poderão contribuir para a discussão existente sobre a possibilidade de existência de autoregulação da circulação coroideia nos humanos. Se existem estudos animais em que o fluxo coroideu tem uma relação linear com a PIO, o que representaria ausência de capacidade autorreguladora<sup>209,231</sup>, existem estudos que mostram que nos humanos esta relação não é linear. Crê-se que estejam envolvidos mecanismos locais relacionados com uma densa inervação vasodilatadora localizada na porção central e temporal da coroideia adjacente à fóvea e que o fluxo sanguíneo desta possa variar com a PIO, pressão de perfusão, produção de óxido nítrico e com a produção de substâncias vasoativas pelas células ganglionares coroideias<sup>232</sup>.

Quando analisamos o padrão de EC nos 3 grupos (GDA, GC e GC2), nas diferentes localizações, verificamos que a assimetria da EC centrada na região macular se manteve conforme descrito previamente, sendo maior no quadrante superior que no inferior, assim como no temporal relativamente ao nasal<sup>187</sup>. A diminuição da EC subfoveal e temporal à fóvea, observada nos doentes com DA pode estar relacionada com a angiopatia amiloide localizada nesta camada do globo ocular, podendo corresponder ao início de uma “Coroidopatia da Doença de Alzheimer”, com menor capacidade de autorregulação e maior suscetibilidade a perdas funcionais relacionadas com o aumento da PIO. Será possivelmente uma coroidopatia distinta da “Atrofia da coroideia relacionada com a idade”<sup>184</sup>. Acreditamos que o presente estudo seja o primeiro a comparar a EC de doentes com DA com indivíduos normais muito idosos e correlacionar a atrofia da coroideia na DA para além do envelhecimento.

Apesar do recurso a métodos manuais ou semi-manuais para quantificar a sua espessura, vários estudos que compararam medições intra e inter-observadores têm demonstrado que esta metodologia é muito reprodutível<sup>146,233–236</sup>. Um estudo realizado por Shao *et al.* avaliou a reprodutibilidade inter-observador em 3.233 indivíduos, tendo concluído que a diferença era insignificante de  $3,14 \pm 13,1$  mm<sup>221</sup>. Os mesmos autores observaram também uma excelente reprodutibilidade intra-observador com um coeficiente de correlação intraclassa de 1,00 ( $p < 0,001$ ) e um coeficiente de variação médio de  $0,85 \pm 1,48\%$ <sup>233</sup>.

Os achados do OCT em muitas doenças neurodegenerativas reavivaram a noção poética do olho como “janela para o cérebro”, tantas vezes atribuída a Cícero (106-43 aC), mas também à referência bíblica de Mateus ou mesmo ao grande dramaturgo Shakespeare. Anatômica e embriologicamente, a retina é considerada uma extensão do sistema nervoso central; as fibras axonais das células ganglionares da retina que formam o nervo ótico são axónios do sistema

nervoso central e as vascularizações retiniana e cerebral também partilham características anatómicas, fisiológicas e embriológicas.

Os estudos com OCT têm fornecido informações muito úteis sobre as alterações retinianas e coroideias observadas nos olhos dos doentes com DA e, estes achados têm sido consistentes com os estudos neuropatológicos realizados em humanos e modelos animais. O potencial papel do OCT como exame “neuropatológico *in vivo*” advém destes achados que qualitativamente e quantitativamente poderão contribuir para avaliação diagnóstica e prognóstica de doentes com DA ou DCL <sup>169</sup>.

De acordo com Rebolleda e colaboradores, mais estudos são necessários para avaliar se a coroideia, a RNFL e a espessura das GCL e IPL poderiam representar um biomarcador adjuvante para o diagnóstico e seguimento desta patologia <sup>157</sup>.

Os resultados desta tese tentaram colmatar as limitações encontradas noutros estudos, considerando a seleção de todos os indivíduos na mesma população, com todos os casos e não casos oriundos do serviço de neurologia e efetuando os exames tomográficos à mesma hora do dia.

No entanto, não podemos deixar de referir algumas limitações do nosso estudo. O facto de não termos recorrido a qualquer biomarcador de DA para a seleção dos casos e dos não casos. Também a distribuição etária nos diferentes grupos que necessitou de correção pelos modelos de regressão linear e se provou ser muito importante nalgumas camadas em estudo. A segmentação automática das camadas retinianas e a centragem da grelha ETDRS poderiam ter resultado em medições imprecisas, mas foram confirmadas por 2 observadores independentes e esta técnica já mostrou elevada reprodutibilidade. Também as medições da EC foram realizadas manualmente, no entanto, foram aferidas por 2 observadores independentes embora esta técnica manual já tenha demonstrado uma elevada reprodutibilidade intra-observador e inter-observador. Por outro lado, o estado de hidratação, que pode afetar a EC, não foi tida em conta, mas tentámos diminuir qualquer variação circadiana executando as medições no mesmo período do dia. Por último, recentes estudos têm avaliado a associação entre o IMC e a espessura da coroideia. Yumusak *et al.* verificaram que a espessura da coroideia aumenta em mulheres obesas, havendo uma correlação positiva entre estas duas variáveis <sup>239</sup>. Já Dogan *et al.* identificaram que os doentes com obesidade mórbida apresentavam valores de espessura da coroideia mais baixos <sup>163</sup>. Desta forma, o IMC deve ser incluído em estudos futuros na tentativa de eliminar este fator de confundimento.

Os avanços tecnológicos dos OCTs, com os modos EDI e SS, permitiram obter imagens da coróideia, possibilitando a medição da sua espessura total e, nalguns casos, a individualização das diferentes camadas <sup>240</sup>. O SS-OCT oferece algumas vantagens sobre o EDI-OCT pelo seu comprimento de onda mais longo, incluindo o aumento da profundidade e uma melhor resolução axial confirmando os dados histológicos que afirmam que a coróideia se estende da membrana da Bruch à lâmina supracoróideia <sup>241</sup>. No entanto, existem estudos que demonstram resultados similares entre os dois métodos tomográficos na medição da EC total <sup>242,243</sup>.

Acreditamos que o OCTA, o módulo angiográfico do OCT que evita artefactos de movimento e permite imagens de alta resolução da estrutura e da vascularização da retina e da coróideia <sup>244</sup>, possa esclarecer alguns aspetos fisiopatológicos, pois como referia Castro-Correia, a coróideia é provida de mecanismos vasculares e nervosos que permitem uma adaptação a condições patológicas muitas vezes difíceis de entender <sup>245</sup>. Diversas patologias oftalmológicas com compromisso destas duas estruturas oculares beneficiarão de estudos transversais e longitudinais e poderá ser possível melhor compreender a sua patogénese, realizar um diagnóstico mais precoce e monitorizar respostas terapêuticas.

Embora a prevalência da DA continue a aumentar em todo o mundo, a sua incidência no mundo ocidental pode estar a começar a diminuir, resultado da melhoria dos cuidados de saúde vasculares e cerebrais <sup>246</sup>. A investigação orienta-se, cada vez mais, na tentativa de identificar possíveis doentes em fase pré-clínica, cognitivamente saudáveis, para se poder intervir antecipada e satisfatoriamente em fatores como o estilo de vida. Dado que a idade, os fatores promotores e os fatores protetores da doença interagem com os mecanismos da mesma, acredita-se que num futuro próximo serão prescritas terapêuticas combinadas de fármacos anti-Alzheimer e intervenções sobre o estilo de vida e a saúde cérebro-vascular.

A oftalmologia e o OCT poderiam contribuir na deteção de indivíduos ainda saudáveis, identificando aqueles que tenham RNFL globais e TS reduzidas, setores superiores S3 e S6 menos espessos que os expectáveis e menores espessuras coróideias que as consideradas normais para a sua idade, como potenciais beneficiadores duma intervenção promotora de estilo de vida saudável no âmbito cerebrovascular e eventual observação neurológica e avaliação neuro-psicológica.



## CAPÍTULO VI – CONCLUSÕES

Dos resultados do nosso estudo e da discussão dos dados disponíveis na literatura, pode concluir-se que:

1. A espessura média da RNFL peripapilar encontra-se diminuída de forma significativa nos doentes com DA, sendo sobretudo expressiva no quadrante temporal superior.
2. A espessura total da retina, após correção de Bonferroni nos modelos de regressão multivariáveis estava diminuída nos setores superiores S3 e S6.
3. As camadas retinianas mais atingidas na DA incluem a GCL e a IPL, sendo os setores maculares mais alterados os superiores de 1 a 6 mm da IPL (S3 e S6) e os periféricos da GCL (S6, T6 e I6).
4. A EC encontra-se estatisticamente reduzida na área macular dos doentes com DA.
5. Confirmou-se a relação negativa entre a EC e a idade e identificaram-se as localizações subfoveal e as temporais à fóvea como as de espessura mais diminuída, mesmo quando comparando com indivíduos cerca de 10 anos mais idosos.
6. O OCT é um método não-invasivo que permite a identificação de alterações estruturais precoces da retina e da coroideia na DA.
7. O OCT poderá identificar indivíduos com redução da espessura de quadrantes da RNFL, de setores e camadas da retina e de localizações da coroideia como compatíveis com fases pré-clínicas ou precoces da DA.





## CAPÍTULO VII – PERSPETIVAS FUTURAS

O olho é muitas vezes descrito como uma extensão do cérebro. Estes são semelhantes em muitas características, partilhando neurónios e axónios, processos degenerativos, regenerativos e mecanismos imunológicos únicos. Sabemos que várias doenças primárias do SNC apresentam manifestações oculares e que algumas patologias oculares exibem características neurodegenerativas. Tendo em conta as similaridades entre estes dois órgãos, podemos inferir que o conhecimento adquirido a partir do estudo e visualização do olho pode e deve ser considerado um meio para obter informações sobre os mecanismos fisiológicos e patológicos que ocorrem no cérebro, na saúde e na doença. Estes dados podem auxiliar no diagnóstico e prognóstico de doenças do SNC e desenvolver terapêuticas comuns para as doenças do olho e do cérebro.

As limitações dos estudos com populações humanas relacionadas com a dimensão das amostras e o viés de seleção originado pelos critérios de exclusão/inclusão não podem impedir a validade de resultados semelhantes relatados por grupos de investigação independentes originários de diferentes países e continentes.

A colaboração entre investigadores básicos, oftalmologistas e neurologistas permite a partilha de conhecimentos e abordagens de investigação, diagnósticas e terapêuticas, que poderão aumentar o nosso conhecimento científico e melhorar o bem-estar dos doentes.

Não obstante os resultados atuais, futuras modalidades de OCT com maior sensibilidade para a medição da espessura das camadas retinianas e coroideias e maior especificidade para estudar as doenças vasculares da coroideia, possivelmente permitirão uma melhor compreensão sobre os achados neuropatológicos precocemente observados nas estruturas oculares, podendo revolucionar a forma como acompanhamos e tratamos diversas doenças neuro-vasculares da retina e da coroideia.

O OCTA tem a capacidade de identificar os plexos vasculares da retina superficial, profunda e da coroideia, avaliar diretamente estruturas neuro-vasculares e analisar diferentes padrões de perfusão que poderão ter aplicações no diagnóstico, na vigilância terapêutica e no prognóstico das doenças retinianas e, eventualmente cerebrais.

Temas como a neurodegeneração retiniana e cerebral, incluindo patologias como a DA, a doença de Parkinson e a Diabetes Mellitus, assim como a função visual de indivíduos muito

idosos são algumas das investigações já iniciadas em colaboração com o Serviço de Neurologia do CHLC, o CEDOC e a NOVA.

## BIBLIOGRAFIA

1. Association A. 2012 Alzheimer ' s disease facts and figures. *Alzheimer's Dementia1 Assoc A 2012 Alzheimer" s Dis facts Fig Alzheimer"s Dement 8, 131–168 (2012).* 2012;8(2):131-168. doi:10.1016/j.jalz.2012.02.001.
2. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1993;43(1):13-20. doi:10.1212/WNL.43.1\_Part\_1.13.
3. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ.* 2009;338(9503):b158. doi:10.1136/bmj.b158.
4. Mckhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer ' s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer ' s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer ' s disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005.
5. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(4):329-344. doi:10.1056/NEJMra0909142.
6. Thies W, Bleiler L. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(2):208-244. doi:10.1016/j.jalz.2011.02.004.
7. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2013;9:110 –133. doi:10.1016/j.jalz.2013.02.003.
8. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/908915.
9. Sadun AA, Borchert M, DeVita E, Hinton DR, Bassi CJ. Assessment of visual impairment in patients with Alzheimer's disease. *Am J Ophthalmol.* 1987;104(2):113-120.
10. Katz B, Rimmer S. Ophthalmologic manifestations of Alzheimer's disease. *Surv Ophthalmol.* 1989;34(1):31-43. doi:10.1016/0039-6257(89)90127-6.
11. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016;(e201606210):1-14. doi:10.15252/emmm.201606210.
12. Feeney-Burns L, Burns RP, Gao CL. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *Am J Ophthalmol.* 1990;109(3):265-278.
13. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *J Intern Med.* 2014;275(3):214-228. doi:10.1111/joim.12190.
14. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008.
15. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2227-2234. doi:10.1056/NEJMcp0910237.

16. Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, Khan BA, Boustani MA. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):873-893. doi:10.1016/j.cger.2013.07.009.
17. World Health Organization. Dementia: a public health priority. *Dementia*. 2012;112. doi:978 92 4 156445 8.
18. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease. *Arch Med Res*. 2012;43(8):600-608. doi:10.1016/j.arcmed.2012.11.003.
19. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9503):2112-2117. doi:10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
20. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013;80(19):1778-1783. doi:10.1212/WNL.0b013e31828726f5.
21. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. REVIEWS epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Publ Gr*. 2011;7(March):1-16. doi:10.1038/nrneurol.2011.2.
22. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol*. 2014;88(4):640-651. doi:10.1016/j.bcp.2013.12.024.
23. Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V, Carvalho Â. [The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Portugal: Estimations of Prevalence and Treatment-Costs]. *Acta Med Port*. 28(2):182-188. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26061508>. Accessed January 21, 2017.
24. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1326-1334. doi:10.1056/NEJMsa1204629.
25. Bassuk SS, Wypij D, Berkman LF. Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol*. 2000;151(7):676-688. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a010262.
26. Luders SLA, Storani MSB. Demência: impacto para a família e a sociedade. In: *Gerontologia: A Velhice E O Envelhecimento Em Visão Globalizada*. ; 2002:146-159.
27. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-939. doi:10.1186/alzrt38.
28. D.S. K, S.T. D, J.L. C, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-1153. doi:10.1212/WNL.56.9.1143.
29. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-1872. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1.
30. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*.

- 1993;43(2):250-260. doi:10.1212/WNL.43.2.250.
31. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*. 2001;58(11):1803-1809. doi:10.1001/archneur.58.11.1803.
  32. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-1014. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
  33. Dubois B, Epelbaum S, Santos A, et al. Alzheimer disease: From biomarkers to diagnosis. In: *Revue Neurologique*. Vol 169. ; 2013:744-751. doi:10.1016/j.neurol.2013.07.016.
  34. Hampel H, Bürger K, Teipel SJ, Bokde ALW, Zetterberg H, Blennow K. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2008;4(1):38-48. doi:10.1016/j.jalz.2007.08.006.
  35. Jack CR, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 2008;131(3):665-680. doi:10.1093/brain/awm336.
  36. Chételat G, Villemagne VL, Bourgeat P, et al. Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2010;67(3):317-324. doi:10.1002/ana.21955.
  37. Sperling, Reisa J, Keith. Biomarkers of Alzheimer Disease: Current and Future Applications to Diagnostic Criteria. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2013;19(2, Dementia):325-338. doi:10.1212/01.CON.0000429181.60095.99.
  38. Tzekov R, Mullan M. ScienceDirect. 2013:1-20.
  39. Javaid FZ, Brenton J, Guo L, Cordeiro MF, Mack H, Greenlee MHW. Visual and Ocular Manifestations of Alzheimer's Disease and Their Use as Biomarkers for Diagnosis and Progression. 2016;7(April). doi:10.3389/fneur.2016.00055.
  40. Glosser G, Baker KM, de Vries JJ, Alavi A, Grossman M, Clark CM. Disturbed visual processing contributes to impaired reading in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2002;40(7):902-909. doi:10.1016/S0028-3932(01)00165-8.
  41. Mendez MF, Cherrier MM, Meadows RS. Depth perception in Alzheimer's disease. *Percept Mot Ski*. 1996;83(3 Pt 1):987-995. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8961335](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8961335).
  42. Rizzo M. Perception of movement and shape in Alzheimer's disease. *Brain*. 1998;121(12):2259-2270. doi:10.1093/brain/121.12.2259.
  43. Kavcic V, Vaughn W, Duffy CJ. Distinct visual motion processing impairments in aging and Alzheimer's disease. *Vision Res*. 2011;51(3):386-395. doi:10.1016/j.visres.2010.12.004.
  44. Wijk H, Berg S, Sivik L, Steen B. Colour discrimination, colour naming and colour preferences among individuals with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(12):1000-1005. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199912)14:12<1000::AID-

45. Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Nawrot M. Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2000;38(8):1157-1169. doi:10.1016/S0028-3932(00)00023-3.
46. Hutton JT, Morris JL, Elias JW, Poston JN. Contrast sensitivity dysfunction in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(11):2328-2330.
47. Risacher SL, WuDunn D, Pepin SM, et al. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol Aging*. 2013;34(4):1133-1144. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.007.
48. Cormac FK, Tovee M, Ballard C. Contrast sensitivity and visual acuity in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:614-620. doi:10.1002/1099-1166(200007)15:7<614::aid-gps153>3.0.co;2-0.
49. Hof PR, Morrison JH. Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: II. Primary and secondary visual cortex. *J Comp Neurol*. 1990;301(1):55-64. doi:10.1002/cne.903010106.
50. Morrison JH, Hof PR, Bouras C. An anatomic substrate for visual disconnection in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;640:36-43. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1776757](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1776757).
51. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1986;315(8):485-487. doi:10.1056/NEJM198608213150804.
52. Blanks JC, Hinton DR, Sadun AA, Miller CA. Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res*. 1989;501(2):364-372. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993%2889%2990653-7.
53. Sadun AA, Bassi CJ. Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology*. 1990;97(1):9-17. doi:10.1016/S0161-6420(90)32621-0.
54. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2302-2309. doi:10.1056/NEJMoa0806142.
55. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's Disease. 2010;77(1):32-42. doi:10.1002/msj.20157.Neuropathology.
56. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging – Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2012;8(1):1-13. doi:10.1016/j.jalz.2011.10.007.
57. Parvizi J, Van Hoesen GW, Damasio A. The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001;49(1):53-66. doi:10.1002/1531-8249(200101)49:1<53::AID-ANA30>3.0.CO;2-Q.
58. Braak H, Braak E. Acta H's pathologica Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239-259. doi:10.1007/BF00308809.
59. Armstrong RA, Syed AB. Alzheimer's disease and the eye. *Ophthalmic Physiol Opt*.

- 1996;16(SUPPL. 1). doi:10.1016/0275-5408(95)00134-4.
60. Leuba G, Saini K. Pathology of subcortical visual centres in relation to cortical degeneration in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1995;21(5):410-422. doi:10.1111/j.1365-2990.1995.tb01078.x.
  61. SCHOLTZ CL, SWETTENHAM K, BROWN A, MANN DMA. A HISTOQUANTITATIVE STUDY OF THE STRIATE CORTEX AND LATERAL GENICULATE BODY IN NORMAL, BLIND AND DEMENTED SUBJECTS. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1981;7(2):103-114. doi:10.1111/j.1365-2990.1981.tb00080.x.
  62. Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, et al. Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999;58(1):29-39. doi:10.1097/00005072-199901000-00004.
  63. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction By Retinal Ganglion Cells That Set The Circadian Clock. *Science (80- )*. 2002;295(5557):1070-1073. doi:10.1126/science.1067262.
  64. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Hannibal J, Montagna P, Sadun AA, Carelli V. Melanopsin-expressing retinal ganglion cells: Implications for human diseases. *Vision Res.* 2011;51(2):296-302. doi:10.1016/j.visres.2010.07.023.
  65. Iseki E, Matsushita M, Kosaka K, Kondo H, Ishii T, Amano N. Distribution and morphology of brain stem plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 1989;78(2):131-136.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2546358](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2546358).
  66. Kuljis RO. Lesions in the pulvinar in patients with Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1994;53(2):202-211.
  67. Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, Blanks RHI. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging.* 1996;17(3):377-384. doi:10.1016/0197-4580(96)00010-3.
  68. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov A V, et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage.* 2011;54 Suppl 1:S204-17. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.020.
  69. Dehabadi MH, Davis BM, Wong TK, Cordeiro MF. Retinal manifestations of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2014;4(3):241-252. doi:10.2217/nmt.14.19.
  70. Guo L, Duggan J, Cordeiro MF. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res.* 2010;7(1):3-14. doi:10.2174/156720510790274491.
  71. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(6):2857-2864.
  72. Williams PA, Thirgood RA, Oliphant H, et al. Retinal ganglion cell dendritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2013;34(7):1799-1806. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.006.

73. Cronin-Golomb A. Vision in Alzheimer's disease. *Gerontologist*. 1995;35(3):370-376. doi:10.1017/S1041610205232593.
74. Lakshminarayanan V, Lagrave J, Kean ML, Dick M, Shankle R. Vision in dementia: contrast effects. *Neurol Res*. 1996;18(1):9-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8714529>.
75. Jefferis JM, Mosimann UP, Clarke MP. Cataract and Cognitive Impairment: A Review of the Literature. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(1):17-23. doi:10.1136/bjo.2009.165902.Cataract.
76. Frost S, Martins RN, Kanagasingam Y. Ocular biomarkers for early detection of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(1):1-16. doi:10.3233/JAD-2010-100819.
77. Chang LYL, Lowe J, Ardiles A, et al. Alzheimer's disease in the human eye . Clinical tests that identify ocular and visual information processing deficit as biomarkers. 2013:1-11.
78. von Otter M, Landgren S, Nilsson S, et al. Nrf2-encoding NFE2L2 haplotypes influence disease progression but not risk in Alzheimer's disease and age-related cataract. *Mech Ageing Dev*. 2010;131(2):105-110. doi:10.1016/j.mad.2009.12.007.
79. Murgatroyd C, Prettyman R. An investigation of visual hallucinosis and visual sensory status in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(7):709-713. doi:10.1002/gps.426.
80. Chapman FM, Dickinson J, McKeith I, Ballard C. Association among visual hallucinations, visual acuity, and specific eye pathologies in Alzheimer's disease: Treatment implications. *Am J Psychiatry*. 1999;156(12):1983-1985. doi:10.1176/ajp.156.12.1983.
81. Shuren J, Heilman KM. Visual field loss in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(10):1114-1115.
82. Trick GL, Trick LR, Morris P, Wolf M. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology*. 1995;45(1):68-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7824139>. Accessed January 12, 2017.
83. Whittaker KW, Burdon MA, Shah P. Visual field loss and Alzheimer's disease. *Eye*. 2002;16(2):206-208. doi:10.1038/sj.eye.6700037.
84. Armstrong RA. Visual field defects in Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex. *Optom Vis Sci*. 1996;73(11):677-682. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950748>.
85. Lord SR. Visual risk factors for falls in older people. In: *Age and Ageing*. Vol 35. ; 2006. doi:10.1093/ageing/afl085.
86. Freeman EE, Muñoz B, Rubin G, West SK. Visual field loss increases the risk of falls in older adults: the Salisbury eye evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(10):4445-4450. doi:10.1167/iovs.07-0326.
87. He X-F, Liu Y-T, Peng C, Zhang F, Zhuang S, Zhang J-S. Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(3):401-405. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2012.03.30.
88. Valenti DA. Alzheimer's Disease: Screening Biomarkers Using Frequency Doubling



Technology Visual Field. 2013;2013.

89. Armstrong R a. The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2009;47(4):289-299.
90. Iseri PK, Tokay T. Relationship between Cognitive Impairment and Retinal Morphological and Visual Functional Abnormalities in Alzheimer Disease. 2006;26(1):18-24.
91. Alzheimer Association. 2016 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dement* 2016. 2016;12(4):1-80. doi:10.1016/j.jalz.2016.03.001.
92. Dargent-Molina P, Hays M, Bréart G. Sensory impairments and physical disability in aged women living at home. *Int J Epidemiol.* 1996;25(3):621-629.
93. Lord SR, Clark RD, Webster IW. Visual acuity and contrast sensitivity in relation to falls in an elderly population. *Age Ageing.* 1991;20(3):175-181. doi:10.1093/ageing/20.3.175.
94. Cronin-Golomb A, Gilmore GC, Neargarder S, Morrison SR, Laudate TM. Enhanced stimulus strength improves visual cognition in aging and Alzheimer's disease. *Cortex.* 2007;43(7):952-966. doi:10.1016/S0010-9452(08)70693-2.
95. Salobrar-garcia E, Hoz R De, Rojas B, et al. Findings in Mild Alzheimer ' s Disease. 2015;2015:17-19. doi:10.1155/2015/736949.
96. Dain SJ. Clinical colour vision tests. *Clin Exp Optom.* 2004;87(4-5):276-293. doi:10.1111/j.1444-0938.2004.tb05057.x.
97. Pache M, Smeets CHW, Gasio PF, et al. Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease. *Age Ageing.* 2003;32(4):422-426. doi:10.1093/ageing/32.4.422.
98. Cronin-Golomb A, Sugiura R, Corkin S, Growdon JH. Incomplete achromatopsia in alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1993;14(5):471-477. doi:10.1016/0197-4580(93)90105-K.
99. Cronin-Golomb a, Corkin S, Rizzo JF, Cohen J, Growdon JH, Banks KS. Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging. *Ann Neurol.* 1991;29:41-52. doi:10.1002/ana.410290110.
100. Cronin-Golomb A, Corkin S, Growdon JH. Visual Dysfunction Predicts Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease. *Optom Vis Sci.* 1995;72(3):168-176. doi:10.1097/00006324-199503000-00004.
101. Lee AG, Martin CO. Neuro-ophthalmic findings in the visual variant of Alzheimer's disease. *Ophthalmology.* 2004;111(2):376-380. doi:10.1016/S0161-6420(03)00732-2.
102. BASSI CJ, SOLOMON K, YOUNG D. Vision in Aging and Dementia. *Optom Vis Sci.* 1993;70(10):809-813. doi:10.1097/00006324-199310000-00005.
103. Thiayagesh SN, Farrow TFD, Parks RW, et al. The neural basis of visuospatial perception in Alzheimer's disease and healthy elderly comparison subjects: An fMRI study. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2009;172(2):109-116. doi:10.1016/j.psychres.2008.11.002.
104. Mendola JD, Cronin-Golomb A, Corkin S, Growdon JH. Prevalence of visual deficits in

- Alzheimer's disease. *OptomVisSci*. 1995;72(1040-5488):155-167. doi:http://dx.doi.org/10.1097/00006324-199503000-00003.
105. Drachman DA, Sweater JM. Driving and Alzheimer's disease: the risk of crashes. *Neurology*. 1993;43(0028-3878):2448-2456.
  106. Crawford TJ, Higham S, Renvoize T, et al. Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2005;57(9):1052-1060. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.017.
  107. Fletcher W a, Sharpe J a. Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1986;20(4):464-471. doi:10.1002/ana.410200405.
  108. Fletcher WA, Sharpe JA. Smooth pursuit dysfunction in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1988;38(2):272-277. doi:10.1212/WNL.38.2.272.
  109. Hutton JT, Nagel JA, Loewenson RB. Eye tracking dysfunction in Alzheimer-type dementia. *Neurology*. 1984;34(1):99-102. doi:10.1212/WNL.34.1.99.
  110. Schewe HJ, Uebelhack R, Vohs K. Abnormality in saccadic eye movement in dementia. *Eur Psychiatry*. 1999;14(1):52-53. doi:10.1016/S0924-9338(99)80716-0.
  111. Lueck KL, Mendez M, Perryman KM. Eye movement abnormalities during reading in patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000;13(2):77-82. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10780625.
  112. Mendez MF, Tomsak RL, Remler B. Disorders of the visual system in Alzheimer's disease. *J Clin Neuroophthalmol*. 1990;10(0272-846X):62-69.
  113. Shigeta M, Nishikawa Y, Shimizu M, Usui M, Hyoki K, Kawamuro Y. Horizontal Component of Electro???Oculogram as a Parameter of Arousal in Dementia: Relationship between Intellectual Improvement and Increasing Arousal under Pharmacotherapy. *J Clin Pharmacol*. 1993;33(8):741-746. doi:10.1002/j.1552-4604.1993.tb05617.x.
  114. Scinto LFM, Daffner KR, Dressler D, et al. A Potential Noninvasive Neurobiological Test for Alzheimer's Disease. *Science (80- )*. 1994;266(5187):1051-1054. doi:10.1126/science.7973660.
  115. Loupe DN, Newman NJ, Green RC, et al. Pupillary response to tropicamide in patients with Alzheimer disease. *Ophthalmology*. 1996;103(3):495-503. doi:10.1016/S0161-6420(96)30666-0.
  116. Reitner A, Baumgartner I, Thuile C, et al. The mydriatic effect of tropicamide and its diagnostic use in Alzheimer's disease. *Vision Res*. 1997;37(1):165-168. doi:10.1016/S0042-6989(96)00119-8.
  117. Fitzsimon JS, Waring SC, Kokmen E, McLaren JW, Brubaker RF. Response Of the Pupil to Tropicamide Is Not a Reliable Test For Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 1997;54(2):155-159. doi:10.1001/archneur.1997.00550140031009.
  118. Graffradford NR, Lin SC, Brazis PW, et al. Tropicamide Eyedrops Cannot Be Used For Reliable Diagnosis Of Alzheimers-Disease. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(6):495-504. doi:10.1016/S0025-6196(11)63297-7.

119. Fotiou DF, Stergiou V, Tsiptsios D, Lithari C, Nakou M, Karlovasitou A. Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease: Evaluation with pupillometry. *Int J Psychophysiol.* 2009;73(2):143-149. doi:10.1016/j.ijpsycho.2009.01.011.
120. Kubova Z, Kremláček J, Valis M, et al. Effect of memantine in Alzheimer's disease evaluated by visual-evoked potentials to pattern-reversal, motion-onset, and cognitive stimuli. *J Clin Neurophysiol.* 2010;27(5):334-340. doi:10.1097/WNP.0b013e3181f413cb.
121. Kromer R, Serbecic N, Hausner L, Froelich L, Beutelspacher SC. Comparison of visual evoked potentials and retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer's disease. *Front Neurol.* 2013;4 DEC. doi:10.3389/fneur.2013.00203.
122. Sartucci F, Borghetti D, Bocci T, et al. Dysfunction of the magnocellular stream in Alzheimer's disease evaluated by pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Brain Res Bull.* 2010;82(3-4):169-176. doi:10.1016/j.brainresbull.2010.04.001.
123. Ciuffini R, Marrelli A, Necozone S, Marini C, Cavicchio A, Amicosante G. Alzheimer's Disease & Parkinsonism Visual Evoked Potentials in Alzheimer's Disease: Electrophysiological Study of the Visual Pathways and Neuropsychological Correlates. 2014;4(5). doi:10.4172/2161-0460.1000158.
124. Harding GFA, Daniels R, Panchal S, Drasdo N, Anderson SJ. Visual evoked potentials to flash and pattern reversal stimulation after administration of systemic or topical scopolamine. *Doc Ophthalmol.* 1994;86(3):311-323. doi:10.1007/BF01203554.
125. Porciatti V, Burr DC, Morrone MC, Fiorentini a. The effects of aging on the pattern electroretinogram and visual evoked potential in humans. *Vision Res.* 1992;32(7):1199-1209. doi:10.1016/0042-6989(92)90214-4.
126. Kubová Z, Kremláček J, Vališ M, et al. Visual evoked potentials to pattern, motion and cognitive stimuli in Alzheimer's disease. *Doc Ophthalmol.* 2010;121(1):37-49. doi:10.1007/s10633-010-9230-5.
127. Moschos M, Markopoulos I, Chatziralli I, et al. Structural and functional impairment of the retina and optic nerve in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9(7):782-788. doi:10.2174/156720512802455340.
128. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Semin Ophthalmol.* 2003;18(2):50-57. doi:10.1076/soph.18.2.50.15855.
129. Danesh-Meyer H V, Birch H, Ku JY-F, Carroll S, Gamble G. Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology.* 2006;67(10):1852-1854. doi:10.1212/01.wnl.0000244490.07925.8b.
130. Tsai C, Ritch R, Schwartz B, et al. Optic nerve head and nerve fiber layer in Alzheimer's disease. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(2):199-204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tsai+CS%252C+Ritch+R%252C+Schwartz+B%252C+Lee+SS%252C+et+al.+Optic+nerve+head+and+nerve+fiber+layer+in+Alzheimer%25E2%2580%2599s+disease>.
131. Hedges TR, Perez Galves R, Speigelman D, Barbas NR, Peli E, Yardley CJ. Retinal nerve fiber layer abnormalities in Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol Scand.*

1996;74(3):271-275.

<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=8828725&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/uuid/0128ED6E-F54F-49E3-976F-69247B015234>.

132. Lu Y, Li Z, Zhang X, et al. Neuroscience Letters Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in early Alzheimer ' s disease: Evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett*. 2010;480(1):69-72. doi:10.1016/j.neulet.2010.06.006.
133. Ong Y, Ong Y, Ikram MK, et al. Potential Applications of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography ( SD-OCT ) in the Study of Alzheimer ' s Disease. 2014;23(1):74-83.
134. Zlokovic B V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723-738. doi:10.1038/nrn3114.
135. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, Mcmeel JW, Schepens CL. Retinal Abnormalities in Early Alzheimer ' s Disease. 2007;48(5):6-10. doi:10.1167/iovs.06-1029.
136. Cheung CY, Ong S, Ikram MK, et al. Retinal Vascular Fractal Dimension is Associated with Cognitive Dysfunction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;1-8. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.09.002.
137. Frost S, Kanagasingam Y, Sohrabi H, et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer ' s disease. *Transl Psychiatry*. 2013;3(2):e233-8. doi:10.1038/tp.2012.150.
138. Cheung CY, Ong YT, Hilal S, et al. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(1):45-56. doi:10.3233/JAD-141659.
139. Cheung CY, Ting Y, Ikram MK, et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer ' s disease. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(2):135-142. doi:10.1016/j.jalz.2013.06.009.
140. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science (80- )*. 1991;254(5035):1178-1181. doi:10.1126/science.1957169.
141. Swanson E a, Izatt J a, Hee MR, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1993;18(21):1864-1866. doi:10.1364/OL.18.001864.
142. O'SULLIVAN M. *Low Power Optical Thickness Measurements Using Low Coherence*. (NUI, 2000 Department of Physics U, ed.); 2000.
143. HARIHARAN P. *Basics of Interferometry*. (Elsevier Science, ed.); 2010.
144. Chen TC, Zeng A, Sun W, Mujat M, de Boer JF. Spectral domain optical coherence tomography and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2008;48(4):29-45. doi:10.1097/IIO.0b013e318187e801.
145. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(2):228-235. doi:10.1016/j.ajo.2003.09.004.
146. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease

- and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1):156-169. doi:10.1016/S0002-9394(03)00792-X.
147. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27(1):45-88. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.07.005.
  148. Dias-Santos A, Ferreira J, Abegão Pinto L, et al. Choroidal thickness in nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy: A study with optical coherence tomography. *Neuro-Ophthalmology.* 2014;38(4). doi:10.3109/01658107.2014.926943.
  149. VICENTE A, ANJOS R, COSTA L, et al. Compressive chiasmal lesions: optical coherence tomography, ganglion cell and inner plexiform layers and visual field tests. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(s253):0-0. doi:10.1111/j.1755-3768.2014.3673.x.
  150. Cabral Vieira LM, Aguiar Silva NF, dos Santos AM, et al. Retinal Ganglion Cell Layer Analysis by Optical Coherence Tomography in Toxic and Nutritional Optic Neuropathy. *J Neuro-Ophthalmology.* 2015;35(3):242-245. doi:10.1097/WNO.0000000000000229.
  151. Proença RP, Cardigos J, Costa L, Vicente A. Optical Coherence Tomography: a window to multiple sclerosis? 2016;40:169-178.
  152. Anjos R, Vieira L, Costa L, et al. Macular Ganglion Cell Layer and Peripapillary Retinal Nerve Fibre Layer Thickness in Patients with Unilateral Posterior Cerebral Artery Ischaemic Lesion: An Optical Coherence Tomography Study. *Neuro-Ophthalmology.* 2016;40(1). doi:10.3109/01658107.2015.1122814.
  153. VIEIRA L, ANJOS R, SOUSA A, et al. Ganglion cell complex analysis in Parkinson's disease by optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(s253):0-0. doi:10.1111/j.1755-3768.2014.T107.x.
  154. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol.* 2015;29(1):9-25. doi:10.1016/j.sjopt.2014.09.016.
  155. Yu J-G, Feng Y-F, Xiang Y, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e85718. doi:10.1371/journal.pone.0085718.
  156. Zoumalan CI, Agarwal M, Sadun AA. Optical coherence tomography can measure axonal loss in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(5):410-416. doi:10.1007/s00417-004-1053-1.
  157. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. 2001;112:1860-1867.
  158. Paquet C, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. 2007;420:97-99. doi:10.1016/j.neulet.2007.02.090.
  159. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(9):5953-5958. doi:10.1167/iovs.13-12046.
  160. Kromer R, Serbecic N, Hausner L, Froelich L, Aboul-enein F. Detection of retinal nerve

- fiber layer defects in Alzheimer ' s disease using SD-OCT. 2014;5(February):1-7. doi:10.3389/fpsy.2014.00022.
161. Larrosa JM, Garcia-martin E, Bambo MP, et al. Potential New Diagnostic Tool for Alzheimer ' s Disease Using a Linear Discriminant Function for Fourier Domain Optical Coherence Tomography. 2016. doi:10.1167/iovs.13-13629.
  162. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Layer Thickness in Alzheimer ' s Disease Using Spectral- Domain Optical Coherence Tomography. 2016. doi:10.1167/iovs.13-12046.
  163. Dogan B, Kazim Erol M, Dogan U, et al. The retinal nerve fiber layer, choroidal thickness, and central macular thickness in morbid obesity: an evaluation using spectral-domain optical coherence tomography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(5):886-891.
  164. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer ' s disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(7):523-526. doi:10.1016/j.clineuro.2011.02.014.
  165. Thomson KL, Yeo JM, Waddell B, Cameron JR, Pal S. A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2015;1(2):136-143. doi:10.1016/j.dadm.2015.03.001.
  166. Coppola G, Renzo A Di, Ziccardi L, Martelli F. Optical Coherence Tomography in Alzheimer ' s Disease: A Meta-Analysis. 2015:1-14. doi:10.1371/journal.pone.0134750.
  167. Cunha JP, Moura-Coelho N, Proença RP, et al. Alzheimer's disease: A review of its visual system neuropathology. Optical coherence tomography—a potential role as a study tool in vivo. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(11):2079-2092. doi:10.1007/s00417-016-3430-y.
  168. Liu D, Zhang L, Li Z, et al. Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer ' s disease. 2015:1-5. doi:10.1186/s12883-015-0268-6.
  169. Gao L, Liu Y, Li X, Bai Q, Liu P. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer ' s disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(1):162-167. doi:10.1016/j.archger.2014.10.011.
  170. M.M. M, I. M, I. C, et al. Structural and functional impairment of the retina and optic nerve in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9(7):782-788. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L365719494%255Cnhttp://dx.doi.org/10.2174/156720512802455340%255Cnhttp://elvis.uvu.vu.nl:9003/vulink?sid=EMBASE&issn=15672050&id=doi:10.2174%252F156720512802455340&atitle=Structural+and+f>.
  171. Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, Cristo A. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer ' s disease: an optical coherence tomography study. 2014:1522-1530. doi:10.1007/s00415-014-7374-z.
  172. Garcia-Martin ES, Rojas B, Ramirez AI, et al. Macular Thickness as a Potential Biomarker of Mild Alzheimer's Disease. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1149-1151.e3. doi:10.1016/j.ophtha.2013.12.023.

173. Ong Y, Hilal S, Cheung CY, et al. Neuroscience Letters Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neurosci Lett*. 2015;584:12-16. doi:10.1016/j.neulet.2014.10.010.
174. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. The time course of retrograde trans-synaptic degeneration following occipital lobe damage in humans. 2012:534-541. doi:10.1093/brain/awr324.
175. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain*. 2009;132(Pt 3):628-634. doi:10.1093/brain/awp001.
176. Herro AM, Lam BL. Retrograde degeneration of retinal ganglion cells in homonymous hemianopsia. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1057-1064. doi:10.2147/OPTH.S81749.
177. Zhang X, Francis BA, Dastiridou A, et al. Longitudinal and Cross-Sectional Analyses of Age Effects on Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thickness by Fourier-Domain OCT. 2016;5(2). doi:10.1167/5.2.1.
178. Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, Manganiello S. Choroidal Thinning as a New Finding in Alzheimer ' s Disease: Evidence from Enhanced Depth Imaging Spectral Domain Optical Coherence Tomography. 2014;40:907-917. doi:10.3233/JAD-132039.
179. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Celikbilek A, Tanik N, G??rdal C. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(2):145-151. doi:10.1111/ceo.12386.
180. Bulut M, Yaman A, Erol MK, et al. Choroidal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer ' s Type Dementia. 2016;2016.
181. Group ETDRSR. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1991;98(5):766-785. doi:10.1016/S0161-6420(13)38011-7.
182. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, Pozonni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.032.
183. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):445-450. doi:10.1016/j.ajo.2009.04.029.
184. Spaide RF. Age-Related Choroidal Atrophy. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):801-810. doi:10.1016/j.ajo.2008.12.010.
185. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol*. 1976;60(5):324-341.
186. Ruiz-Medrano J, Flores-Moreno I, Pe??a-Garc??a P, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Macular choroidal thickness profile in a healthy population measured by swept-source optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3532-3542. doi:10.1167/iovs.14-13868.
187. Margolis R, Spaide RF. A Pilot Study of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):811-815.

doi:10.1016/j.ajo.2008.12.008.

188. Jeoung JW, Kim T-W, Weinreb RN, Kim SH, Park KH, Kim DM. Diagnostic ability of spectral-domain versus time-domain optical coherence tomography in preperimetric glaucoma. *J Glaucoma*. 23(5):299-306. doi:10.1097/IJG.0b013e3182741cc4.
189. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6.
190. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2(10):605-613. doi:10.1016/S1474-4422(03)00530-1.
191. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Chertkow H, Robillard a, Bergman H. An evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry in individuals with dementia of the Alzheimer type. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(2):187-191.
192. Polak K, Luksch A, Berisha F, Fuchsjaeger-Mayrl G, Dallinger S, Schmetterer L. Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:494-498. doi:10.1001/archophth.125.4.494.
193. Paquet C, Boissonnot M, Roger F, Dighiero P, Gil R, Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2007;420(2):97-99. doi:10.1016/j.neulet.2007.02.090.
194. Kim JS, Ishikawa H, Gabriele ML, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(2):896-902. doi:10.1167/iovs.09-4110.
195. Liu B, Brezinski ME. Theoretical and practical considerations on detection performance of time domain, Fourier domain, and swept source optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2007;12(August):44007. doi:10.1117/1.2753410.
196. Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol*. 2013;33(1):58-61. doi:10.1097/WNO.0b013e318267fd5f.
197. Bambo MP, Garcia-Martin E, Pinilla J, et al. Detection of retinal nerve fiber layer degeneration in patients with Alzheimer's disease using optical coherence tomography: searching new biomarkers. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(7):e581-e582. doi:10.1111/aos.12374.
198. Salobrar-garcia E, Hoyas I, Leal M, et al. Analysis of Retinal Peripapillary Segmentation in Early Alzheimer ' s Disease Patients. 2015;2015. doi:10.1155/2015/636548.
199. Garcia-Martin ES, Rojas B, Ramirez AI, et al. Macular Thickness as a Potential Biomarker of Mild Alzheimer's Disease. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1149-1151.e3. doi:10.1016/j.ophtha.2013.12.023.
200. Ozdemir E, Eda O, Seda D. The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. *Neurol Sci*. 2015:1141-1146. doi:10.1007/s10072-014-2055-3.
201. Hood DC, Anderson S, Rouleau J, et al. Retinal nerve fiber structure versus visual field function in patients with ischemic optic neuropathy. A test of a linear model.



- Ophthalmology*. 2008;115(5):904-910. doi:S0161-6420(07)00634-3 [pii]\n10.1016/j.opthta.2007.06.001.
202. Hood DC, Fortune B, Arthur SN, et al. Blood vessel contributions to retinal nerve fiber layer thickness profiles measured with optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2008;17(7):519-528. doi:10.1097/IJG.0b013e3181629a02.
  203. Wang M, Hood DC, Cho JS, et al. Measurement of Local Retinal Ganglion Cell Layer Thickness in Patients With Glaucoma Using Frequency-Domain Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(7):875-881.
  204. Demirkaya N, Dijk HW Van, Schuppen SM Van, et al. Effect of Age on Individual Retinal Layer Thickness in Normal Eyes as Measured With Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. 2013. doi:10.1167/iov.13-11913.
  205. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*. 1973;15(1):15-29.
  206. Bill A, Sperber GO. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye*. 1990;4 ( Pt 2):319-325. doi:10.1038/eye.1990.43.
  207. Luty GA, McLeod DS, Merges C, Diggs A, Plouet J. Localization of vascular endothelial growth factor in human retina and choroid. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(8):971-977.
  208. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, et al. Moving the retina: Choroidal modulation of refractive state. *Vision Res*. 1995;35(1):37-50. doi:10.1016/0042-6989(94)E0049-Q.
  209. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*. 1973;15(1):15-29. doi:10.1016/0014-4835(73)90185-1.
  210. Parver LM, Auken C, Carpenter DO. Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula. *Am J Ophthalmol*. 1980;89(5):641-646.
  211. Nickla DL, Wallman J. Progress in Retinal and Eye Research The multifunctional choroid. 2010;29:144-168. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.12.002.
  212. Romero JM, Finger PT, Rosen RB, Iezzi R. Three-dimensional ultrasound for the measurement of choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(9):1275-1282. doi:10.1001/archophth.119.9.1275.
  213. Straubhaar M, Orgül S, Gugleta K, Schötzau A, Erb C, Flammer J. Choroidal laser Doppler flowmetry in healthy subjects. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(2):211-215.
  214. Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: A perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):745-751. doi:10.1016/j.ajo.2011.01.043.
  215. Lee JY, Lee DH, Lee JY, Yoon YH. Correlation between subfoveal choroidal thickness and the severity or progression of nonexudative age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(12):7812-7818. doi:10.1167/iov.13-12284.
  216. Lu L, Xu S, He F, et al. Assessment of Choroidal Microstructure and Subfoveal Thickness

- Change in Eyes With Different Stages of Age-Related Macular Degeneration. *Med.* 2016;95(10):e2967. doi:10.1097/md.0000000000002967.
217. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2010;117(9):1792-1799. doi:10.1016/j.ophtha.2010.01.023.
  218. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2011;31(3):510-517. doi:10.1097/IAE.0b013e3181eef053.
  219. Chung SE, Kang SW, Lee JH, Kim YT. Choroidal thickness in polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011;118(5):840-845. doi:10.1016/j.ophtha.2010.09.012.
  220. Wakatsuki Y, Shinojima A, Kawamura A, Yuzawa M. Correlation of Aging and Segmental Choroidal Thickness Measurement using Swept Source Optical Coherence Tomography in Healthy Eyes. 2015:1-14. doi:10.1371/journal.pone.0144156.
  221. Wei W Bin, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal Choroidal Thickness: The Beijing Eye Study. 2012:175-180.
  222. Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):8438-8441. doi:10.1167/iovs.11-8108.
  223. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(1):261-266. doi:10.1167/iovs.11-8782.
  224. Bayhan HA, Bayhan SA, Celikbilek A, Tanik N. Original Article Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer ' s disease using spectral-domain optical coherence tomography. 2015;(May 2014):145-151. doi:10.1111/ceo.12386.
  225. Esmaeelpour M, Povazay B, Hermann B, et al. Three-dimensional 1060-nm OCT: choroidal thickness maps in normal subjects and improved posterior segment visualization in cataract patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(10):5260-5266. doi:10.1167/iovs.10-5196.
  226. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, et al. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):4971-4978. doi:10.1167/iovs.11-7729.
  227. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(4):2173-2176. doi:10.1167/iovs.09-4383.
  228. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(3):325-329.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.04.018.
  229. Ho J, Branchini L, Regatieri C, Krishnan C, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of normal peripapillary choroidal thickness via spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2011;118(10):2001-2007. doi:10.1016/j.ophtha.2011.02.049.
  230. Tanabe H, Ito Y, Terasaki H. Choroid is thinner in inferior region of optic disks of normal

- eyes. *Retina*. 2012;32(1):134-139. doi:10.1097/IAE.0b013e318217ff87.
231. Friedman E. Choroidal blood flow. Pressure-flow relationships. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1970;83(1):95-99.
  232. Lütjen-Drecoll E. Choroidal innervation in primate eyes. *Exp Eye Res*. 2006;82(3):357-361. doi:10.1016/j.exer.2005.09.015.
  233. Shao L, Xu L, Chen CX, et al. Reproducibility of subfoveal choroidal thickness measurements with enhanced depth imaging by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):230-233. doi:10.1167/iovs.12-10351.
  234. Zhang L, Lee K, Niemeijer M, Mullins RF, Sonka M, Abramoff MD. Automated segmentation of the choroid from clinical SD-OCT. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(12):7510-7519. doi:10.1167/iovs.12-10311.
  235. Benavente-Pérez A, Hosking SL, Logan NS, Bansal D. Reproducibility-repeatability of choroidal thickness calculation using optical coherence tomography. *Optom Vis Sci*. 2010;87(11):867-872. doi:10.1097/OPX.0b013e3181f3eced.
  236. Laviers H, Zambarakji H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(12):1871-1883. doi:10.1007/s00417-014-2840-y.
  237. Cunha JP, Moura-Coelho N, Proença RP, et al. Alzheimer's disease: A review of its visual system neuropathology. Optical coherence tomography—a potential role as a study tool in vivo. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016. doi:10.1007/s00417-016-3430-y.
  238. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol*. 2015;29(1):9-25. doi:10.1016/j.sjopt.2014.09.016.
  239. Yumusak E, Ornek K, Durmaz SA, Cifci A, Guler HA, Bacanlı Z. Choroidal thickness in obese women. *BMC Ophthalmol*. 2016;16(1):48. doi:10.1186/s12886-016-0227-z.
  240. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol*. 2016;58(5):387-429. doi:10.1016/j.survophthal.2012.12.001.
  241. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography--current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(3):213-221. doi:10.1097/ICU.0b013e3182835f8bf8.
  242. Adhi M, Liu JJ, Qavi AH, et al. Choroidal analysis in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography compared to spectral domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(6). doi:10.1016/j.ajo.2014.02.034.
  243. Waldstein SM, Faatz H, Szimacsek M, et al. Comparison of penetration depth in choroidal imaging using swept source vs spectral domain optical coherence tomography. *Eye (Lond)*. 2015;29(3):409-415. doi:10.1038/eye.2014.319.
  244. Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, et al. Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PLoS One*. 2013;8(12). doi:10.1371/journal.pone.0081499.
  245. Castro-Correia J. Understanding the choroid. *Int Ophthalmol*. 1995;19(3):135-147. doi:10.1007/BF00133730.

246. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2016;30;388(10043):505-17. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.